

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-502504

(43)公表日 平成11年(1999)3月2日

(51)Int.Cl[®]

A 61 K 7/48
7/00

識別記号

F I

A 61 K 7/48
7/00

B
C
D

7/06

7/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く

- (21)出願番号 特願平8-520010
(22)出願日 平成7年(1995)12月21日
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)6月23日
(86)国際出願番号 PCT/US96/16765
(87)国際公開番号 WO96/19183
(87)国際公開日 平成8年(1996)6月27日
(31)優先権主張番号 08/362,058
(32)優先日 1994年12月21日
(33)優先権主張国 米国(US)

- (71)出願人 コスメダム・テクノロジーズ
アメリカ合衆国92037カリフォルニア州
ラ・ホヤ、ホリデイ・コート3252番
(72)発明者 ハーン、ゲイリー・スコット
アメリカ合衆国92007カリフォルニア州
カーディフ・パイ・ザ・シー、ラグーン・
ビュー・ドライブ2371番
(72)発明者 スーソン、デイビッド・オーレル
アメリカ合衆国92064カリフォルニア州
ボーウェイ、ポックスウッド・コート
12740番
(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)

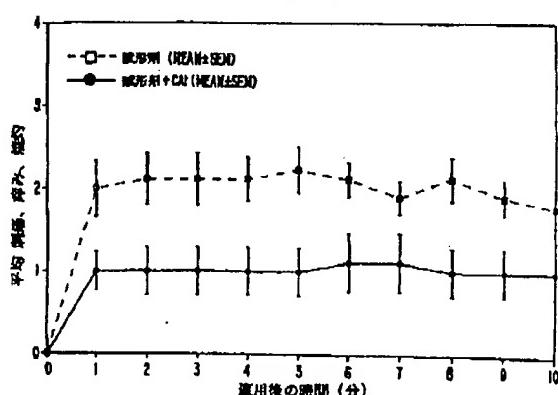
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚刺激を軽減するための製剤および方法

(57)【要約】

三価アルミニウム及び二価ズズの水溶性カチオンを抗刺激剤量で適用することによって、化学的刺激剤又は環境条件による皮膚刺激を抑制するための組成物及び方法を提供する。

FIG. 1.



【特許請求の範囲】

1. 動物に局所適用する組成物であつて、
局所用賦形剤；
動物に皮膚刺激を誘発し得る量で含有される刺激剤成分；並びに
抗刺激剤量の三価アルミニウムカチオン及び二価スズカチオンから選ばれる1
種またはそれ以上の水溶性カチオン
を含有する組成物。
2. 1種またはそれ以上のカチオンを約10～3000mMの濃度で含有する
請求項1記載の組成物。
3. 1種またはそれ以上のカチオンを約50～2000mMの濃度で含有する
請求項1記載の組成物。
4. 1種またはそれ以上のカチオンを約100～1000mMの濃度で含有する
請求項1記載の組成物。
5. 1種またはそれ以上のカチオンを約250～500mMの濃度で含有する
請求項1記載の組成物。
6. 感受性ヒトにおける前記刺激剤成分による平均累積皮膚刺激を少なくとも
20%抑制し得る量の1種またはそれ以上のカチオンを含有する請求項1記載の
組成物。
7. 皮膚刺激抑制は、前記組成物の局所適用後の、感受性ヒトにおける刺痛、
焼灼感及び痒みの1種又はそれ以上の平均低下であり、これは賦形剤中に前記刺
激剤成分を含有し、前記カチオンを含有しない対照製剤の局所適用後の、感受性
ヒトにおける刺激レベルと比較した低下である請求項6記載の組成物。
8. 感受性ヒトの少なくとも10%において、前記刺激剤成分による累積皮膚
刺激を少なくとも約40%抑制し得る量の1種またはそれ以上のカチオンを含有
する請求項1記載の組成物。
9. 前記皮膚刺激抑制は、前記組成物の局所適用後の、感受性ヒト少なくとも
10%における刺痛、焼灼感及び痒みの1種又はそれ以上の平均低下であり、こ
れは賦形剤中に前記刺激剤成分を含有し、前記カチオンを含有しない対照製剤の

局所適用後の、感受性ヒト少なくとも10%における刺激レベルと比較した低下である請求項8記載の組成物。

10. 組成物は化粧品生成物である請求項1記載の組成物。

11. 組成物は、スキンエキスフォリアント、スキンピール又は皮膚細胞再生剤を含有する請求項10記載の組成物。

12. 刺激剤成分は、カルボン酸、ケト酸、 α -ヒドロキシ酸、レチノイド、パーオキシド及び有機アルコールから成る群から選択する請求項10記載の組成物。

13. 刺激剤成分は、乳酸またはその塩から成る請求項12記載の組成物。

14. 刺激剤成分は、グリコール酸またはその塩から成る請求項12記載の組成物。

15. 刺激剤成分は、サリチル酸またはその塩から成る請求項12記載の組成物。

16. 刺激剤成分は、乳酸及びサリチル酸又はそれらの塩の組み合わせから成る請求項12記載の組成物。

17. 刺激剤成分は、カプリロイルサリチル酸又はその塩から成る請求項12記載の組成物。

18. 刺激剤成分は、クエン酸又はその塩から成る請求項12記載の組成物。

19. 刺激剤成分は、トレチノイン、レチノール、レチナール及びそれらの誘導体から成る群から選択するレチノイドである請求項12記載の組成物。

20. 刺激剤成分は、ベンゾイルパーオキシドから成る請求項12記載の組成物。

21. 刺激剤成分は、酢酸又はその塩から成る請求項12記載の組成物。

22. 刺激剤成分は、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ビルビン酸及びフェノールから成る群から選択する1種又はそれ以上の成分から成る請求項12記載の組成物。

23. 刺激剤成分は、トリクロロ酢酸又はその塩から成る請求項12記載の組成物。

24. 組成物のpHが1~6である請求項12記載の組成物。

25. 組成物のpHが3~5である請求項12記載の組成物。

26. 刺激剤成分の濃度が約0.1~50%である請求項12記載の組成物。

27. 刺激剤成分の濃度が約0.5~20%である請求項12記載の組成物。

28. 組成物が、制汗剤またはデオドラント生成物であり、カチオンがスズである請求項1記載の組成物。

29. 組成物が、サンスクリーン、日焼け、又は日焼け処置生成物である請求項1記載の組成物。

30. 組成物が防虫生成物である請求項1記載の組成物。

31. 組成物が、脱毛、ブレーサー、クリーム、フォーム、ゲル及びアフターシェーブ生成物から成る群から選択するシェービング又は除毛生成物である請求項10記載の組成物。

32. 組成物が、ヘアケア又はヘアトリートメント生成物である請求項10記載の組成物。

33. 組成物は、シャンプー、コンディショナー、染毛剤、ダイ、ブリーチ、パーマネントウェーブ及びヘアストレイトナー生成物から成る群から選択する請求項32記載の組成物。

34. 組成物は、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、シーラム及びマスクから成る群から選択する請求項10記載の組成物。

35. 組成物が、顔用化粧品生成物である請求項10記載の組成物。

36. 組成物は、クリーム、ローション及びモイスチャライザーから成る群から選択する請求項10記載の組成物。

37. 組成物は、制汗剤、デオドラント生成物、石鹼及び洗剤から成る群から選択する請求項1記載の組成物。

38. 組成物が、局所薬剤生成物である請求項1記載の組成物。

39. 刺激剤成分がカプサイシンである請求項38記載の組成物。

40. 組成物は、抗生物質、鎮痛剤、避妊剤、抗アクネ及び抗フケ生成物から成る群から選択する請求項38記載の組成物。

41. 刺激剤成分がベンジルパーオキシドである請求項40記載の組成物。

42. 組成物は、直腸又は腔坐剤、フォーム、クリーム、ゲル、軟膏、かん腸又は灌注浴として調製する請求項1記載の組成物。

43. 組成物は、口腔、咽喉又は唇への投与用に調製する請求項1記載の組成物。

44. 組成物は、ロゼンジ、マウスウォッシュ又は含漱剤として調製する請求項43記載の組成物。

45. 組成物は、液体、ゲル、クリーム、エマルジョン、懸濁液又はスティックとして調製する請求項1記載の組成物。

46. 組成物は、物理的アプリケーターを伴って調製する請求項1記載の組成物。

47. 物理的アプリケーターは、布、ティッシュ、綿棒、包帯及びウェットワイプから成る群から選択する請求項46記載の組成物。

48. 組成物は、眼への投与用に調製する請求項1記載の組成物。

49. 組成物は、呼吸器系への投与用に調製する請求項1記載の組成物。

50. 組成物は、胃腸系への投与用に調製する請求項1記載の組成物。

51. 組成物は、生殖器系への投与用に調製する請求項1記載の組成物。

52. 1種又はそれ以上のカチオンの対アニオンとして、局所的に許容し得るアニオン種1種又はそれ以上を更に含有する請求項1記載の組成物。

53. 1種又はそれ以上のカチオンの対アニオンとして、ナイトレート、スルフェート、ハロゲン、カーボネート、バイカーボネート、ヒドロキシド、オキシド、パーオキシド、ナイトライト、スルフィド、バイスルフェート、バースルフェート、グリセリホスフェート、ヒポホスフェート、ポレート及びチタネートの無機アニオン、並びにカルボン酸、アルコキシレート、アミノ酸、ペプチド、飽和及び不飽和有機酸、及び飽和及び不飽和脂肪酸の有機アニオンから成る群から選択するアニオン種1種又はそれ以上を更に含有する請求項52記載の組成物。

54. 1種又はそれ以上の対アニオンは、シトレイト、オキサレート、アセテート、グルコネート、ラクテート、タートレート、マレエート、ベンゾエート、プロピオネート、サリチレート、アスコルベート、ホルメート、スクシネート、ホリネート、アスパルテート、フタレート、オレエート、バルミテート、ステアレート、ラウリルスルフェート、ラノレート、ミリステート、ベヘネート、カゼイネート、シクラメート、バントテネート、ポリアミノポリカルボキシレート、サッカリン、チオグリコレート、ラウレート、メチルバラベン、プロピルバラベン、リシノレート及びソルベートの有機アニオンから成る群から選択する有機アニオン種である請求項52記載の組成物。

55. アニオン種はサイトレートから成る請求項52記載の組成物。

56. アニオン種はスルフェートから成る請求項52記載の組成物。

57. アニオン種は、クロリド及びフロリドアニオンから選択するハロゲンから成る請求項52記載の組成物。

58. 第2の抗刺激剤少なくとも1種を更に含む請求項1記載の組成物。

59. 1種またはそれ以上のカチオン及び前記第2の剤の総量は、感受性ヒトにおける前記刺激剤成分による平均累積皮膚刺激を少なくとも20%抑制し得る量である請求項58記載の組成物。

60. 1種またはそれ以上のカチオン及び前記第2の剤の総量は、感受性ヒトの少なくとも10%において、前記刺激剤成分による累積皮膚刺激を少なくとも約40%抑制し得る量の1種またはそれ以上のカチオンを含有する請求項58記載の組成物。

61. 第2の剤は、カリウムチャンネル仲介、調節もしくは遮断剤、カルシウムチャンネル遮断もしくは調節剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、ステロイド、非ステロイド抗炎症剤、アロエベラ、カモミール、 α -ビスピアボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェイン及び他のキサンチン、並びにグリシルリチン酸及びその誘導体から成る群から選択する請求項58記載の組成物。

62. 1種またはそれ以上のカチオンが三価アルミニウムカチオンである請求

項1記載の組成物。

63. 1種またはそれ以上のカチオンが二価スズカチオンである請求項1記載の組成物。

64. 動物の皮膚刺激を抑制する組成物であつて、抗刺激剂量の三価アルミニウムカチオン及び二価スズカチオンから選ばれる1種またはそれ以上の水溶性カチオン並びに局所用賦形剤を含有する組成物。

65. 1種またはそれ以上のカチオンを約10~3000mMの濃度で含有する請求項64記載の組成物。

66. 1種またはそれ以上のカチオンを約50~2000mMの濃度で含有する請求項64記載の組成物。

67. 1種またはそれ以上のカチオンを約100~1000mMの濃度で含有する請求項64記載の組成物。

68. 1種またはそれ以上のカチオンを約250~500mMの濃度で含有する請求項64記載の組成物。

69. 皮膚刺激の抑制は、既存のヒト皮膚疾患又は皮膚刺激条件による皮膚刺激の低下である請求項64記載の組成物。

70. 皮膚刺激は、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、湿疹、乾癬又は感染性疾患によるものである請求項69記載の組成物。

71. 皮膚刺激は眼の刺激である請求項64記載の組成物。

72. 皮膚刺激は呼吸器系の刺激である請求項64記載の組成物。

73. 皮膚刺激は胃腸系の刺激である請求項64記載の組成物。

74. 皮膚刺激は生殖器系の刺激である請求項64記載の組成物。

75. 皮膚刺激は粘膜の刺激である請求項64記載の組成物。

76. 皮膚刺激は皮膚表皮の刺激である請求項64記載の組成物。

77. 皮膚刺激は皮膚上皮の刺激である請求項64記載の組成物。

78. 皮膚刺激は、日光、低湿度、風、低温、又は高温高湿条件の1種又はそれ以上への環境的暴露によるものである請求項69記載の組成物。

79. 皮膚刺激は、刺激性化合物への暴露によるものである請求項69記載の

組成物。

80. 刺激性化合物暴露は、局所用生成物の適用によるものである請求項79記載の組成物。

81. 前記生成物は、制汗剤、デオドラント、サンスクリーン、日焼け、日焼け処置、防虫、エキスフォリアント、スキンピール、皮膚細胞再生、香料、シェービングもしくは除毛、ヘアケアもしくはヘアトリートメント、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、血清、マスク、顔用化粧品、クリーム、ローション、モイスチャライザー、石鹼、洗剤、及び局所用薬剤生成物から成る群から選択する請求項80記載の組成物。

82. 組成物は、局所用生成物投与の前、それと同時、又はその後に投与するとの指示と共に包装する請求項80記載の組成物。

83. 刺激性化合物暴露は、虫さされ又は植物によるものである請求項79記載の組成物。

84. 皮膚刺激は、シェービング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び物理的皮膚傷害の1種又はそれ以上によるものである請求項69記載の組成物。

85. 皮膚刺激は、乾燥皮膚によるものである請求項64記載の組成物。

86. 皮膚刺激を平均少なくとも20%抑制し得る量の1種またはそれ以上のカチオンを含有する請求項64記載の組成物。

87. 動物の少なくとも10%において、皮膚刺激を少なくとも約40%抑制し得る量の1種又はそれ以上のカチオンを含有する請求項64記載の組成物。

88. 組成物は、直腸又は肺坐剤、クリーム、フォーム、ゲル、軟膏、かん脇又は灌注浴として調製する請求項64記載の組成物。

89. 組成物は、眼への投与用に調製する請求項64記載の組成物。

90. 組成物は、呼吸器系への投与用に調製する請求項64記載の組成物。

91. 組成物は、胃腸系への投与用に調製する請求項64記載の組成物。

92. 組成物は、生殖器系への投与用に調製する請求項64記載の組成物。

93. 組成物は、口腔、咽喉又は唇への投与用に調製する請求項64記載の組成物。

94. 組成物は、ロゼンジ、マウスウォッシュ又は含漱剤として調製する請求項93記載の組成物。

95. 組成物は、液体、ゲル、クリーム、エマルジョン、懸濁液又はスティックとして調製する請求項64記載の組成物。

96. 組成物は、物理的アプリケーターを伴って調製する請求項64記載の組成物。

97. 1種またはそれ以上のカチオンの対アニオンとして、局所的に許容し得るアニオン種1種又はそれ以上を更に含有する請求項64記載の組成物。

98. 1種またはそれ以上のカチオンの対アニオンとして、ニトレート、スルフェート、ハロゲン、カーボネート、バイカーボネート、ヒドロキシド、オキシド、パーオキシド、ナイトライト、スルフィド、バイスルフェート、バースルフェート、グリセロホスフェート、ヒポホスフェート、ボレート及びチタネートの無機アニオン並びにカルボン酸、アルコキシレート、アミノ酸、ペプチド、飽和及び不飽和有機酸、並びに飽和及び不飽和脂肪酸の有機アニオンから成る群から選択するアニオン種1種又はそれ以上を更に含有する請求項64記載の組成物。

99. 1種又はそれ以上の対アニオンは、シトарат、オキサレート、アセテート、グルコネート、ラクテート、タートレート、マレエート、ベンゾエート、プロピオネート、サリチレート、アスコルベート、ホルメート、スクシネート、ホリネート、アスパルテート、フタレート、オレエート、パルミテート、ステアレート、ラウリルスルフェート、ラノレート、ミリステート、ベヘネート、カゼイネート、シクラメート、バントテネート、ボリアミノポリカルボキシレート、サッカリン、チオグリコレート、ラウレート、メチルバラベン、プロピルバラベン、リシノレート及びソルベートの有機アニオンから成る群から選択する有機アニオン種である請求項64記載の組成物。

100. 第2の抗刺激剤少なくとも1種を更に含有する請求項64記載の組成物。

101. 第2の剤は、カリウムチャンネル仲介、調節もしくは遮断剤、カルシウムチャンネル遮断もしくは調節剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、ステロイド

非ステロイド抗炎症剤、アリエベラ、カモミール、 α -ビスマボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アントイン、尿素、カフェイン及び他のキサンチン、並びにグリシルリチン酸及びその誘導体から成る群から選択する請求項100記載の組成物。

102. 1種またはそれ以上のカチオンが三価アルミニウムカチオンを含む請求項64記載の組成物。

103. 1種またはそれ以上のカチオンが二価スズカチオンを含む請求項64記載の組成物。

104. 適用した局所製剤に含まれる刺激剤成分に関する皮膚刺激を抑制する方法であって、請求項1記載の組成物を動物に局所投与することを含んで成る方法。

105. 動物の皮膚刺激を抑制する方法であって、請求項64記載の組成物を動物に局所投与することを含んで成る方法。

106. 刺激剤成分を含有する局所製剤の適用前約3時間以内に、組成物を投与する請求項105記載の方法。

107. 刺激剤成分を含有する局所製剤の適用と実質的に同時に、組成物を投与する請求項105記載の方法。

108. 既存の動物皮膚疾患又は皮膚刺激条件による皮膚刺激を抑制するために組成物を投与する請求項105記載の方法。

109. 皮膚刺激は眼の刺激である請求項105記載の方法。

110. 皮膚刺激は呼吸器系の刺激である請求項105記載の方法。

111. 皮膚刺激は胃腸系の刺激である請求項105記載の方法。

112. 皮膚刺激は生殖器系の刺激である請求項105記載の方法。

113. 皮膚刺激は粘膜の刺激である請求項105記載の方法。

114. 皮膚刺激は皮膚表皮の刺激である請求項105記載の方法。

115. 皮膚刺激は皮膚上皮の刺激である請求項105記載の方法。

116. 皮膚刺激は、日光、低湿度、風、低温、又は高温高湿条件の1種又はそれ以上への環境的暴露によるものである請求項108記載の方法。

117. 皮膚刺激は、刺激性化合物への暴露によるものである請求項108記載の方法。

118. 皮膚刺激は、シェービング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び物理的皮膚傷害の1種又はそれ以上によるものである請求項108記載の方法。

【発明の詳細な説明】**皮膚刺激を軽減するための製剤および方法****技術分野**

本発明は、動物の皮膚刺激を抑制するための組成物及び製剤並びにそれらの使用方法に関する。

背景

ヒト又は動物の外観を変化するため、ヒト又は動物を環境から保護するため、又は治療、予防もしくは化粧の目的で皮膚又は他の組織に生物学的変化をもたらすために、ヒト又は動物の皮膚又は粘膜(以下、「皮膚」と称する)に、多くの物質が局所適用される。そのような物質は、通例、「局所用生成物」と称することができ、化粧品、一般市販局所用薬剤、処方局所用薬剤、及び他の種々の生成物(例えば石鹼及び洗剤)のような局所適用物質を包含する。

局所用生成物は種々の形態で存在し、それは、固体、液体、懸濁液、半固体(例えば、クリーム、ゲル、ペースト又は「スティック」)、粉末又は微分散液体(例えば、スプレー又はミスト)を包含する。局所用生成物の例は、通常、次のように分類される:「化粧品」、例えばスキンケア生成物(例えばクリーム、ローション、モイスチャライザー)、及び「トリートメント化粧品」、例えばエキスフォリアント(exfoliant)及び/又は皮膚細胞再生剤; 香料、例えば香水及びコロン、並びに脱臭剤; シェービング関連生成物、例えばクリーム、「ブレーサー」及びアフターシューブ; 除毛剤及び他の除毛用生成物; 皮膚清浄剤、トニック及びアストリンゼント; 予め湿潤させたワイプ及びウォッシクロス; 日焼け用ローション; 浴用生成物、例えばオイル; アイケア生成物、例えばアイローション及びメークアップリムーバー; フットケア生成物、例えばパウダー及びスプレー; 皮膚着色剤及びメークアップ生成物、例えばファンデーション、ブラッシュ、口紅、アイシャドー、アイライナー、リップカラー及びマスカラ; リップバーム及びステック; ヘアケア・トリートメント生成物、例えばシャンプー、コンディショナー、染毛剤、ダイ、ブリーチ、ストレイトナー、及びパーマネントウェーブ生成物; ベ

ビ用生成物、例えばベビーローション、オイル、シャンプー、パウダー及びウェットタイプ；女性用衛生生成物、例えばデオドラント及び洗浄水；皮膚科医又は美容師によって適用される皮膚又は顔用ピールなどを包含する。通例、「局所用薬物」と分類される局所用生成物の例は、多種多様であり、次に例示するような一般市販生成物及び／又は処方生成物を包含する：制汗剤、防虫剤、サンスクリーン及び日焼け処置剤、抗アクネ剤、抗生物質、局所用呼吸剤、眼用薬剤、例えば点眼剤及び塩類溶液、処置用レチノイド、抗フケ剤、外用鎮痛剤、例えばカプサイシン生成物、局所用避妊剤、局所的ドラッグデリバリーシステム、胃腸用剤、例えば坐剤、浣腸及び痔処置剤、生殖器系用剤、例えば膣用処置剤、経口処置剤、例えばロゼンジ、及び処置効果又は他の効果を有する他の多くの生成物。他の局所用生成物は、手、顔及びボディ用石鹼及び洗剤、及び他の形態のスキンクリーナー、並びに家庭用洗剤及び他の多くの家庭用生成物、例えば溶媒、プロペラント、ポリッシュ、潤滑剤、接着剤、ワックスなどであって、局所適用するか、又は通常の使用時に身体に局所的に接触するものを包含する。

多くの場合、局所用生成物は、皮膚又は粘膜（「皮膚」）に適用すると「刺激」（種々の炎症症状又は兆候を包含する）を起こし得る化合物を含有する。本発明は、そのような局所用生成物に伴う刺激を抑制するための組成物及び方法に関する。

局所用生成物により誘発される刺激は、その発症、頻度及び性質が、しばしばその生成物の使用者毎に異なる。感受性使用者における刺激の程度は、準臨床的ないし軽度ないし重度の範囲であり得る。「刺激」の一般的症状は、痒み（そう痒症）、刺痛感、焼灼感、打診痛、「引張感(tightness)」、紅斑（発赤）又は浮腫（膨脹）を包含する。このような刺激応答は、局所用生成物のある化合物が皮膚に直接作用することによるものであるか、又は化合物のみもしくはそれと皮膚成分の組み合わせ（例えば抗原）に対する直接の免疫系の応答によるものである。

痒みは、ヒト及び動物における最も一般的な皮膚症状の一種である。痒みとは、その感覚の生じた部位を搔きたくなる感覚であると定義し得る。皮膚はすべて

化学的刺激、環境的曝露又は疾患過程に応答する痒み又は他の感覚インパルスを伝達し得る知覚神経を有する。痒みを起こす神経は正確には特定されていないが、最も薄い無髓神経(C型有害受容器ニューロンと称される)が、痒みの発生に最も重要であると考えられる。Itch: Mechanisms and Management of pruritus. Jeffrey D. Bernhard. McGraw-Hill, Inc. (サンフランシスコ、1994)、第1～22頁。皮膚の知覚神経は、最終的に痒みと知覚し得る多くの刺激条件[化合物曝露、環境的曝露(例えば皮膚を乾燥して痒くするようなもの)、及び疾患過程(例えばアトピー性皮膚炎)を包含する]に対する「最終的な共通経路(final common pathway)」であると考えることができる。多くの化学物質は、皮膚への局所適用により、痒み又は他の知覚インパルスを生じ得る。最終的な痒みの原因が何であれ、経験される痒みは同じであり、搔きたい気持を起こさせる。

局所用生成物中に用いられる多くの成分が、既知の刺激剤であるか、又は刺激を起こす可能性を有する(特に「敏感な皮膚」を有する人にとって)。そのような刺激性成分は、香料、防腐剤、溶媒、プロペラント及び他の多くの成分(生成物の不活性成分と考え得るもの)を包含する。また、多くの局所用生成物の活性成分(薬物として分類し得る化合物を包含する)も、皮膚への適用により刺激を起こす。そのような成分は、次のようなものを包含するが、それに限定されない: エキスフォリアント及び皮膚細胞再生剤、抗アクネ薬物、制汗化合物、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、皮膚保護剤、防虫剤、サンスクリーンなどの多くの成分。1種類を越える化学刺激剤が存在すると、刺激作用は大きくなり得る。更に、化学成分が他の化学成分と、又は皮膚環境中で反応して新しい化合物を生成し得、それが刺激性であり得る。活性薬物成分を配合した賦形剤も、感受性の人々に刺激を起こし得る(特に局所用コルチコステロイドのような薬物の場合)。

皮膚刺激を直接に引き起こす化合物に加えて、化合物の中には、通常は刺激を起こさない他の化合物又は環境条件に対する皮膚の感受性を高めるものもある。「エキスフォリアント」として作用する多くの化合物、例えばレチノイド(例えばトレチノイン、レチノール及びレチナール)、カルボン酸、例えば α -ヒドロキ

シ酸、(例えば乳酸、グリコール酸)、 β -ヒドロキシ酸(例えばサリチル酸)、 α -ケト酸、酢酸及びトリクロロ酢酸、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ベンゾイルパーオキシド及びフェノールなどは、他の局所適用化合物、例えばモイスチャライザー、サンスクリーン、香料、防腐剤、界面活性剤(例えば石鹼、シェービングクリーム)及び他の局所用生成物による刺激に対し、皮膚をより感受性とし得る。エキスフォリアント及び他の成分はまた、環境条件(例えば日光、風、低温及び乾燥空気)、又は化合物(例えば抗原)に対する皮膚の感受性をも高め得るか、又は既存の皮膚疾患による刺激を高め得る。

一方、環境条件も、表皮の「バリア機能」を低下することによって、局所用生成物中の化合物に対する皮膚の感受性を高め得る。バリア機能とは、刺激を起こす可能性のある化合物が表皮の「死滅」細胞層から生存皮膚組織中に吸収され、又は侵入するのを最少限にする機能である。例えば極端な湿度は、局所適用した生成物による刺激を大きく高め得る。低湿度による非常に一般的な症状は「冬期そう痒」と言われるもので、多くの寒冷気候の非常に低い湿度(特に室内暖房を伴うもの)、又は夏期にエアコンディショナーの冷却空気に長時間曝されることによって、特に高齢者に生じる皮膚の痒みであり、これは局所用生成物の刺激作用を高め得る。更に、石鹼、洗剤、清浄生成物、シェービングクリーム、アルコール及び他の生成物(皮膚の保護作用を有する脂質及び/又は分泌物を幾分取り去るもの)は、通常は刺激を起こさない局所適用化合物の皮膚透過性及び感受性を高め得る。発汗のような正常な状態も、刺激性物質、例えば制汗剤、デオドラント又はサンスクリーンが孔又は腺から皮膚に侵入するのを促進して、刺激性を高め得る。高湿環境又は液体に皮膚が暴露されると、潜在的な刺激成分が皮膚へ浸透する能力が増す。同様に、感染、シェービング時の摩擦、洗浄もしくは入浴の反復もしくは過剰、日光又は他の機械的摩擦もしくは外傷によっても、皮膚が感受性となるか、又は炎症を起こし得、その結果、その後、腋下デオドラント、アフタ

ーション又は他の局所用生成物を適用すると、刺激知覚応答が起こり得る。

皮膚刺激の化学的及び環境的原因に加えて、多くの人々が皮膚刺激剤に対し固有の感受性又は遺伝的体質を有する。例えば、呼吸アレルギーを持つ人は、刺激性化合物の吸収を高める過度に乾燥した皮膚を有する傾向にある。例えばアトピー性皮膚炎に伴い皮膚が過度に乾燥した患者は、多くの局所適用生成物の刺激を受け易い。他の皮膚疾患及び症状、例えばアレルギー性もしくは非アレルギー性接触皮膚炎、喘息(低温又は乾燥空気の吸入によって起こり得る運動誘発性喘息を包含する)、鼻炎、結膜炎、炎症性腸疾患、乾癬、湿疹、疱瘡後神経痛、感染性疾患(例えば咽喉炎又はスキンローションによって悪化するもの; 例えばカンジダ症)、虫さされなども、それ自体刺激を起こし、この刺激は、局所用生成物の適用によって、又は化学的もしくは環境的影響(例えば抗原、冷気、低湿度など)への曝露によって悪化し得る。他の多くの人は、明らかな皮膚疾患とは無関係の症状として、皮膚感受性を示す。

刺激の正確な原因が何であれ、刺激を起こす傾向のある化合物を特定し、生成物中のその濃度を低下するか、又はそれを生成物から排除することによって、局所用生成物の起こし得る刺激を軽減するための試みが数多くなされてきた。そのような生成物の多くは、感受性の皮膚を有する消費者に刺激を起こす傾向を低下したことを示すように、「低アレルギー発現性」などと消費者に宣伝されている。しかし、多くの皮膚(粘膜を包含する)刺激応答は、本来アレルギー性ではない。いずれにせよ、刺激性化合物が生成物の活性成分であるか、又は製剤化、防腐もしくは他の目的で必要であるような場合には特に、刺激性化合物をすべて特定し、又は排除することは、しばしば実際的でない。

一例として、エキスフォリアント及び関連のスキンケア生成物の分野においては、そのような生成物によって起こる刺激を軽減又は防止し得る組成物又は方法が、実際的及び工業的に実質的に必要とされている。通常のエキスフォリアントは、 α -及び β -ヒドロキシカルボン酸、例えば乳酸、グリコール酸サリチル酸など、 α -ケト酸、例えばビルビン酸、並びに組み合わせ化合物、例えば酢酸及びトリクロロ酢酸、1-ピリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸

α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロビルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、パーオキシド、フェノール、並びに皮膚細胞再生剤、例えばレチノイドを包含する。そのような生成物は、エキスフォリアント及び/又は細胞再生剤として、皮膚のしわ(特に顔のしわ)の発生又は程度の軽減のために、あるいは抗アクネ、抗「乾燥皮膚」又は皮膚白色化剤として用いられる。U. S. Patent Nos. 4,105,782, 4,105,783, 4,246,261 及び 5,091,171 (YUら) 及び 5,262,153 (Mishimaら); W. P. Smith, "Hydroxy Acids and Skin Aging," Soap/Cosmetics Specialties, 1993年9月、第54頁(1993)。皮膚剥離に充分高濃度のヒドロキシ酸は、しばしば皮膚の刺激及び皮疹を起こすことがよく知られている。この刺激の危険性は、敏感な皮膚を有する人にとっては一層大きい。

局所用生成物中のヒドロキシー及びケート酸によって起こる刺激を軽減するための、YUらによって報告された現在行われている方法は、強アルカリ金属塩基(例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム)を加えて製剤のpHを上昇し、ヒドロキシ酸の酸性を低下するということを含んで成る。このような方法は、報告されているように、生成するヒドロキシ酸塩の皮膚浸透能を低下することによりヒドロキシ酸の有益な効果(特に抗アクネ又は抗「乾燥皮膚」効果)を損なうという欠点を有する。YUらはまた、非アルカリ金属塩基、例えば水酸化アンモニウム、又は有機塩基、例えば第一級、第二級もしくは第三級有機アミンを用いてヒドロキシ酸を製剤化することによって、活性成分ヒドロキシ(又はケト)酸のアミン又はアンモニウム塩を生成する方法をも提案している。U. S. Patent Nos. 4,105,782 及び 4,105,783 (YUら)。このような製剤化の効果もまた、製剤pHを非刺激レベルまで上昇することである。しかし、得られる製剤は、上昇したpH(低下した酸性)の故に、皮膚剥離又は抗しわ剤としての効果が低くなる(そのような剤は、好ましくはpH 1~6、より好ましくはpH 2~4である)。Smithの前掲書、表1参照。エキスフォリアント生成物に伴う刺激を軽減する他の方法は、徐放性局所製剤、例えばポリマー含有賦形剤(例えば、Chess

ら、U. S. Patent No. 4,971,800)又はマイクロスponジ、及び例えば植物性抗刺激成分の配合(例えば、Smithら、U. S. Patent No. 5,028,428)である。

Mishimaらの報告によると、乳酸のある種のアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、皮膚白色化剤として有用である(U. S. Pat. No. 5,262,153)。しかし、刺激作用軽減の必要性又は可能性に関しては認識されていない。更に、Mishimaの製剤は通常、スクリーニング又は皮膚白色化試験の前に、「中和される」か、pH 5.5に調節される(Experiments 1及び2参照)。従って、低pH(高酸度)の有機又は無機酸生成物による皮膚刺激は防止又は軽減するが、そのような酸のエキスフォリアント/細胞再生剤としての作用は低下しない組成物又は方法が必要であることが明らかである。

より一般的には、通常は安全で有効な広範な局所用生成物によって起こる刺激を軽減し得る抗刺激活性を有する化合物を特定すること、又は種々の皮膚疾患及び症状、例えばアトピー性もしくは他の皮膚炎、喘息(運動誘発性喘息を含む)、鼻炎、又は他の呼吸性炎症、結膜炎、炎症性腸疾患、湿疹もしくは乾癬に伴うか、又は刺激性化合物又は環境条件(例えば抗原、日光、冷気又は極端な湿度)に曝露することによる刺激を低減することが、非常に望まれている。

後述の「詳細な説明」中でより詳しく説明するように、本発明は、刺激性化合物又は環境条件への曝露による皮膚刺激の発生及び程度の軽減において、本発明の金属カチオンが有用であるという、驚くべき発見に関する。そのようなカチオンの活性のメカニズムは詳しくはわかつておらず、本発明を特定のメカニズムで制限するわけではないが、現在のところ、本発明のカチオンは、皮膚神経細胞と相互作用して刺激感を防止又は軽減し、及び/又は刺激剤の適用もしくは曝露により活性化される皮膚細胞の刺激誘導成分を妨害することによって、刺激を軽減し得ると考えられる。すなわち、このカチオンは、皮膚神経細胞の脱分極又は再分極能を変化し得る(例えば、イオンチャンネルもしくはポンプの作用を遮断もしくは妨害すること、又は経膜作用能を変化することによる)か、又は神経インパルスの神経細胞間の伝達を妨害し得る(神経伝達物質の放出抑制による)。チ

ヤ

ンネルタンパク質に関する一般的説明は、B. Hille(編)、Ionic Channels of Excitable Membranes, Sinauer Associates (Sunderland, Mass.: 第2版、1992)、及びSiemen & Hescheler(編)、Nonselective Cation Channels: Pharmacology, Physiology and Biophysics, Birkhauser Verlag (Basel, Switzerland: 1993) になされている。それに加えて、又はその代わりに、本発明のカチオンは、皮膚刺激剤の局所適用によって活性化され得る皮膚細胞プロテアーゼもしくは他の刺激誘発性生物学的分子（例えばエイコサノイド又はサイトカイン）の作用を抑制もしくは変化するように作用し得るか、又は知覚細胞内の「第二メッセンジャー」機能を変化し得る。

多くのイオン種、及びとりわけ金属カチオンが、種々の神経細胞活性の局面と関連付けられている。例えば、通常の神経細胞が休止（分極）状態にあれば、神経軸索の細胞内カリウム濃度は細胞外カリウム濃度よりも高く、細胞内ナトリウム濃度は細胞外ナトリウム濃度よりも低い。神経が脱分極する際には、軸索膜タンパク質によって作られた「チャンネル」として知られる孔を通って、カリウムイオンが膜を経て細胞外に流出し、ナトリウムイオンが細胞内に流入する。脱分極後、イオン「ポンプ」として知られる膜タンパク質が、細胞を休止分極状態に戻す。

原子番号50のスズは、今日、塩化第一スズの形態で、フッ化物を歯に供給するための対イオンとして使用されている。原子番号13のアルミニウムは、口腔用制酸薬（例えば、水酸化アルミニウム、炭酸アルミニウム、リン酸アルミニウム又はアミノ酢酸アルミニウム）に、アストリンゼント作用のために硫酸アルミニウムカリウムを含む収斂剤に、及び制汗剤（例えば、アルミニウムクロロヒドарат、アルミニウムジルコニウムクロロヒドарат、又は塩化アルミニウム）として用いられている。

発明の概要

本発明は、速効で有効かつ安全な局所皮膚抗刺激剤作用を提供する成分として、アルミニウム (Al^{3+}) 及びスズ (Sn^{2+}) のカチオン及びそれらの塩、並び

にそのような選ばれたカチオンを含有する製剤に関する。本発明の一目的は、化学

的又は環境的曝露によるか、又は組織の炎症、傷害もしくは他の皮膚病による皮膚刺激を抑制し得る成分、製剤及び使用方法を提供することである。本発明は、他の刺激性成分を含有する生成物、特に化粧品、例えばヒドロキシ酸もしくは他のエキスフォリアントを含有する生成物、フェイシャルピール、シェーピング生成物、サンスクリーン生成物、デオドラント及び前記のような他の化粧品、並びに刺激性活性成分又は賦形剤を含有する局所薬物生成物、及び他の生成物、例えば石鹼、洗剤、溶媒などであって、使用時に身体に局所適用するか、又は局所曝露する生成物を局所適用することによって起こり得る刺激を防止、軽減又は除去するのに特に有用である。すなわち、本発明は、局所用生成物によって起こり得る皮膚刺激を防止又は軽減し得る製剤及び成分の明らかな必要性を満足するものである。本発明は、皮膚疾患又は他の条件、例えば刺激性化合物曝露もしくは風、高温、低温及び極端な湿度の影響によって起こる皮膚刺激(そのような条件に付随する本質的刺激、及び局所用生成物の適用によって悪化し得るそのような刺激を包含する)によって起こる皮膚刺激の防止、軽減又は除去にも有用である。

本発明の好ましい態様においては、1種又はそれ以上の上述のカチオンに、1種又はそれ以上のイオン化酸性アニオン種(好ましくは酸性アニオン種、例えばクロリド、ナイトレート、スルフェート、アセテート、グルコネート又はオキサレートアニオン)を(塩の形態で)組み合わせて、適当な賦形剤に溶解又は分散して使用する。本発明に関する研究によると、本発明のカチオンの抗刺激剤作用は、組み合わせるアニオン種の適当な選択によって最適化し得る。特に好ましいカチオンーアニオン対には、塩化アルミニウム並びに塩化第一スズ及び硝酸第一スズが含まれる。

好ましい態様においては、本発明のカチオンは、適当な局所用賦形剤中に約10~3000mM、より好ましくは約50~2000mM、最も好ましくは約100~1000mMの濃度で含まれる。多くの場合により一層好ましい濃度範囲は、約250~500mMであり、これは例えば本発明の製剤がエキスフォリアン

ト成分のような刺激剤成分を含有する場合である。適当なカチオン濃度は、本発明の金属カチオン種の1種を用いて達成することもできるし、又は2種以上のカチ

オン種を組み合わせても所望の総カチオン濃度を達成し得る。

他の好ましい態様においては、本発明の1種又はそれ以上のカチオンを、刺激を起こす可能性のある成分をも含有する局所用生成物製剤中に組み合わせる。この場合、カチオンは、刺激剤成分による刺激を軽減又は除去するのに有効な総量で存在する。

他の好ましい態様において、本発明の1種又はそれ以上のカチオンは、調製した組成物の酸性又は塩基性を所望のレベルとし、総カチオン濃度を皮膚刺激の軽減に有効な濃度とするように、1種又はそれ以上のアニオン種と対にする。そのような特に好ましい態様の一つでは、ヒドロキシ酸又は他のエキスフォリアント製剤中において、ヒドロキシ酸製剤pHが1~6、より好ましくは2~4に保たれるように、本発明のカチオンを1種又はそれ以上の適当なアニオン種と組み合わせる。製剤が無水担体を用いたものである場合は、製剤の酸性は通常のpHでは表せないことがあるが、そのような酸性は細胞内及び細胞外に水が存在する皮膚に製剤を適用する際に表われ得ると理解し得る。

他の態様においては、他の抗刺激剤、例えばステロイドもしくは非ステロイド抗炎症剤又は他の材料、例えばアレエペラ、カモミール、 α -ビスマポロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェインもしくは他のキサンチン、グリシルリチン酸及びその誘導体、あるいは他の抗刺激剤種、例えば本発明者により1994年12月21日に出願された同時係属米国特許出願番号08/362101、08/362100、08/362097及び08/362055 ("Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"と題する) に記載の剤と共に、本発明のカチオンを製剤中に組み合わせて、多重に抗刺激剤作用を達成し得る。

本発明は更に、抗刺激剤有効量の本発明の1種又はそれ以上のカチオンを含有する製剤を局所適用することを含んで成る、皮膚刺激の処置、軽減又は除去方法

をも提供する。このカチオン製剤は更に、1種又はそれ以上の、刺激を起こし得る成分をも含有し得る。また、このカチオン製剤は、刺激を起こし得る成分を含有する他の生成物とは別に、その適用前に適用してもよく、カチオン製剤は、皮

膚疾患、化学的刺激剤曝露もしくは環境曝露のような条件による刺激の発生を防止するか、既存の刺激を処置するために、単独で適用してもよい。

図面の説明

図1～4は、乳酸による皮膚刺激誘発において250mM塩化第一スズ(及び対照)で処置したヒトのパネルにおける、刺激応答の経時変化(図1)、経時累積刺激(図2)、並びに各被験者の累積刺激抑制及び刺激応答(図3及び4)を示す実験データである。

図5は、乳酸による皮膚刺激誘発において種々の濃度(31～500mM)で投与した塩化アルミニウムの累積刺激抑制作用を示す実験データである。

図6は、乳酸による皮膚刺激誘発において種々の濃度(31～500mM)で投与した塩化第一スズの累積刺激抑制作用を示す実験データである。

詳細な説明

本発明に関しヒト臨床試験を行ったところ、カチオン種アルミニウム(III)(A^{1+})及びスズ(II)(S^{n+})は、適当な賦形剤中の濃度で局所適用すると、ヒドロキシル酸皮膚刺激剤の乳酸によって誘発された比較的重度の刺痛感、焼灼感、打痛感、痒み及び／又は紅斑を抑制するのに有効であることがわかった。そのようなカチオンを含有する製剤は、エキスフォリアント、サンスクリーン、レチノイド、制汗剤、デオドラント、抗アクネ剤及び他の生成物(知覚刺激を起こし得る成分を含有する)による、広範な局所用生成物誘発刺激応答を抑制するのに有用である。例えば、本発明のカチオンは、 α -又は β -ヒドロキシ酸、 α -ケト酸及び他のカルボン酸、並びにレチノイド、フェノール、パーオキシド、及び家庭及び美容師用の一般市販局所用生成物中の同様の刺激剤(例えば、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸及びグルコン酸)、及

びそのような刺激剤を高用量（例えば12%w/w又はそれ以上）で含有するある種の処方局所薬剤中の同様の刺激剤によって起こる皮膚刺激を防止又は軽減するのに有用である。そのような刺激性成分の組み合わせ（例えば乳酸／サリチル酸組

み合わせ、及びヒドロキシ酸／レチノイド組み合わせ）による刺激、及びそのような成分の純粋な異性体による刺激も、本発明の製剤によって抑制することができる。更に、そのようなカチオン含有製剤は、局所用生成物に対し本質的に過敏な皮膚（例えば、乾燥皮膚、「冬期そう痒」、及び他の炎症又は傷害状態）における刺激の軽減、並びにそのような状態で局所用生成物を別に適用していない際の刺激の軽減にも有用である。本発明の製剤は、ヒト以外の動物の皮膚刺激、例えば、ノミ又は他の皮膚疾患もしくは症状によるイヌ又はネコの刺激及びそれによる搔傷を処置するのも有用である。

本発明の抗刺激剤化合物及び製剤の他の利点は、リドカイン及び他の同様の皮膚局所麻酔剤が示す望ましくない麻酔副作用を持たない、ということである。本明細書記載の臨床試験に使用した化合物の溶液を適用すると、被験者は通常、賦形剤のみによって起こる感覚以外には何の感覚も訴えず、正常な知覚は損なわれなかった。

本発明の製剤

本発明の抗刺激剤局所製剤は、動物（特にヒト）の皮膚に投与するのに適当な局所用賦形剤、及び既発又は未発生の皮膚刺激を軽減、抑制又は除去するのに有效な量の本発明の1種又はそれ以上のカチオンを含有する。カチオンは当然、製剤中において、電荷中和アニオン性対イオン1種又はそれ以上と組み合わせられているが、最初に賦形剤中に導入されたカチオンーアニオン対は、得られる製剤中で解離し得るか、又は本発明のカチオンは、製剤全体中に存在する他のアニオン種と製剤中で対をなし得る。一態様においては、本発明の抗刺激剤局所用製剤は、皮膚刺激（例えば炎症を伴う症状）を誘発し得る刺激剤成分、例えば化粧品もしくはスキンケア生成物成分、又は薬剤活性成分もしくは薬物成分をも含有する。

本発明の抗刺激剤製剤に用いるカチオンは、除去しようとする皮膚刺激（例えば炎症）症状を防止又は軽減（以下、「抑制」という）するのに有効な濃度で、局所用製剤に含まれるアルミニウム (Al^{3+}) 及びスズ (Sn^{2+}) カチオンから選ばれる1種又はそれ以上のものである。製剤はそのようなカチオンを適當な局

所用賦形剤中に、総濃度約好ましくは10~3000mM、より好ましくは約50~2000mM、最も好ましくは約100~1000mMで含有する。多くの場合により一層好ましい濃度範囲は約250~500mMであり、これは例えば、本発明の製剤がエキスフォリアント成分のような刺激剤成分を含有する場合である。これら的好ましい濃度範囲は、それらのカチオンの製剤中において生体利用可能な形態、特に、（カチオンの不溶性又は共有結合形態の形態と対比される）イオン化し得る水溶性の形態に対応する。

適するカチオン濃度は、本発明の一種の金属カチオン種を用いて達成することもできるし、複数の異なるカチオン種を組み合わせて、所望の総カチオン濃度を達成することもできる。他の抗刺激剤化合物も製剤中に存在する場合には、本発明のカチオンの使用濃度を低下し得る。

好ましいカチオン濃度は、%w/v又は%w/wとしても表され、製剤中の賦形剤及び他の成分の密度に応じて変化し得る。すなわち、例えば、賦形剤が0.93g/mlの密度を有し（例えば95%エチルアルコールと水との体積比50:50の混合物中）、カチオン成分を塩化アルミニウム（式量137）の形態で導入する場合、モル濃度値はおよそ次のように対応する：

10 mM :	0.14%(w/v)	0.15%(w/w)
50 mM :	0.68%(w/v)	0.74%(w/w)
100 mM :	1.37%(w/v)	1.47%(w/w)
250 mM :	3.4%(w/v)	3.68%(w/w)
500 mM :	6.8%(w/v)	7.35%(w/w)
1000 mM :	13.7%(w/v)	14.7%(w/w)
1500 mM :	20.5%(w/v)	22.0%(w/w)

前記好ましい濃度範囲は、通常の局所用量が、皮膚面積5cm×5cm(25cm²)

当たりカチオン製剤約0.5gであり得ることを想定したものである。臨床試験によると、そのような好ましい濃度範囲は通常皮膚刺激の抑制に有効であり、通常の局所用賦形剤中で容易に製剤化でき、皮膚適用の際、明らかに目に見える残渣を残さないことがわかった。より高濃度の製剤(例えば飽和ペースト又は他の

形態)も、特に見目を問わない場合(例えば医薬用途)には、有効に使用し得る。

カチオン濃度を最適化するため、及び特定の製剤又は刺激処置に対してより低いかもしくは高い濃度が適当であるかを確かめるために、下記のような臨床的評価法を容易に採用し得る。例えば、使用者が一定の皮膚面積に通常適用する製剤量(例えばローションと液体スプレー賦形剤とが異なるように、局所用賦形剤の物理的性質によって異なり得る)を考慮して、カチオン濃度を調節することができる。同様に、皮膚浸透性向上成分、又は角質層から抗刺激剤活性を示す部位へのカチオン浸透を向上する他の剤を製剤が含有する場合は、カチオンの必要量を低下し得る。好ましくは、本発明の製剤は、感受性個体において刺激を少なくとも約20%又はそれ以上抑制することのできる量で、1種又はそれ以上の抗刺激カチオンを含有する。(これは、下記臨床プロトコールに例示するように、感受性被験者群を通じての平均累積刺激低下として測定される。)また、本発明の製剤は、感受性のヒトの少なくとも約10%において、刺激を少なくとも約40%又はそれ以上抑制することのできる量で、抗刺激剤カチオンを含有する。(これは、被験者毎の累積刺激低下(処置面、対、対照面)として測定される。)後者の測定値は、本発明の製剤が(多くの処置生成物と同様に)、感受性のヒトの全部ではなく一部に顕著な効果をもたらす場合があり得るという事実を反映するものである。

1つの好ましい態様において、本発明の製剤は、本発明のカチオンの1種(即ち、アルミニウム(Al^{3+})及びスズ(Sn^{2+})のうちの1種)のみを、上述のような総濃度で含有する。尤も、本発明の種々のカチオン種の部分を合わせて、総和カチオン濃度を上述の範囲内にあるようにする場合には、抗刺激剤活性をほぼ「添加剤」レベルに保つことも考えられる。

本発明のカチオンの最適濃度は、該カチオン成分と共に他の抗刺激剤成分が製

剤に含まれる場合にも、前記好ましい範囲よりも(又は範囲内で)低下し得る。特に、例えば更なる適当な抗刺激剤成分を同程度の濃度で更に含むことによって抗刺激剤活性を同等のレベルに維持しながら、アルミニウム (Al^{3+}) 又はスズ (Sn^{2+}) カチオン量を低下(例えば半減)し得る。適当な更なる抗刺激剤成分の例

は、本出願人による1994年12月21日出願の係属中の米国特許出願番号08/362101、08/362100、08/362097及び08/362055("Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"と題する)に記載されており、それらを引用により本発明の一部とする。他の抗刺激剤成分、例えば、ステロイド若しくは非ステロイド抗炎症剤又はアロエベラ、カモミール、 α -ビスマルトロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェインもしくは他のキサンチン、及びグリシルリチン酸及びその誘導体等の成分を、刺激作用又は症状の更なる抑制のために、本発明の製剤に有利に組み合わせてもよい。

本発明のカチオン成分は通例、適当な塩形態の選ばれたカチオンを、所望されるような他の局所用成分と共に、選択した製剤賦形剤中に混合することによって、本発明の製剤中に配合する。製剤化の観点から、選択する塩は、所望の物理的性質及び局所適用性質を有する一貫した製剤が得られるように、製剤賦形剤中に充分可溶であることが好ましい。選択した製剤賦形剤によって、本発明の塩形態のカチオンは製剤中で解離するか(この場合、製剤中の他のアニオンと対をなし得る)、又は塩形態が実質的に保持されると考えられる。また、選択する塩は、皮膚適用時にカチオン成分(及び対アニオン)が解離し、皮膚の水含有環境中に取り込まれるように、充分水溶性であることが非常に好ましい。更に選択する塩成分が局所的に許容し得るものでなければならず、好ましくはそれ自体刺激性、毒性又は他の有害作用を使用者に及ぼさないものであることは明らかである。

このような考慮の下、本発明の目的を達成するために、種々の局所的に許容し得るカチオン/対アニオンの塩成分を、本発明の製剤中に使用し得る。そのような塩は、既知の物理的(例えば溶解性)、薬理学的及び毒物学的情報に基づく本發

明の開示の觀点から、及び要すれば通常の実験を行つて、当業者が容易に選択し得る。

本発明のカチオンと共に使用し得る適當な対アニオン成分の例は、種々の一、二及び三価の無機及び有機アニオンを包含する。適當であり得る無機アニオンの例は、ナイトレート、スルフェート、ハロゲン(特にF、Cl、Br及びI)、カーボネート、バイカーボネート、ヒドロキシド、オキシド、バーオキシド、ナイトライド、スルフィド、バイスルフェート、パースルフェート、グリセロホスフェート、ヒポホスフェート、ボレート及びチタネートを包含する。適當であり得る有機アニオンの例は、カルボン酸、アルコキシレート、アミノ酸、ペプチド、飽和及び不飽和の有機酸、並びに飽和及び不飽和脂肪酸を包含する。その例は、シトレイト、オキサレート、アセテート、グルコネート、ラクテート、タートレート、マレエート、ベンゾエート、プロピオネート、サリチレート、アスコルベート、ホルメート、スクシネート、フォリネート、アスパルテート、フタレート、オレエート、パルミテート、ステアレート、ラウリルスルフェート、ラノレート、ミリステート、ベヘネート、カゼイネート、シクラメート、バントテネート、EDTA及び他のポリアミノポリカルボキシレート、サッカリン、チオグリコレート、ラウレート、メチルバラベン、プロピルバラベン、リシノレート及びソルベートアニオンを包含する。そのような適當なアニオン成分(特に種々のカルボン酸アニオン)のあるものはそれ自体、種々の局所用生成物(例えばエキスフォリアント生成物)の既知の活性成分であることが、前記開示から理解され、従つて、そのような活性成分アニオンが、本発明の抗刺激剤対カチオンと共に有用な製剤中に組み合せ得ることがわかる。

本発明に関する臨床試験によると、ある種のカチオンーアニオン対が、抗刺激剤として特に活性であることがわかった。その例には、塩化アルミニウム、塩化第一スズ及び硝酸第一スズを含む。

アニオン種が酸性であるこのような及び他のカチオニーアニオン対は、通常多くの通常の局所用担体に対する溶解性が高く、皮膚適用時に適當なイオン化を示すことからも好ましい。更に、得られる製剤のpHを比較的酸性のレベルに保

持したい場合にも、強酸性アニオン成分が有用であり得る。その例は、ヒドロキシ酸又は他の酸性エキスフォリアント生成物の場合で、そのような生成物がしわを少なくするか、又は他の有益効果をもたらす活性は、製剤が比較的酸性でないと低下し得る。しかし、いずれにせよ、そのような場合の所望の酸性レベルは、製剤を適当な酸（又は要すれば塩基）で調節することによって達成し得る。

そのような特に好ましい一態様においては、本発明のカチオン成分を、ヒドロキシ酸又は他のエキスフォリアント製剤中に、適当なアニオン種又は他の酸性種1種又はそれ以上と共に組み合わせて、ヒドロキシ酸製剤のpHを1～6、より好ましくは2～4の範囲に保つようにする。製剤が無水賦形剤を用いたものである場合は、製剤の酸性を通常のpHで表し得ないことがあるが、そのような酸性は、細胞内及び細胞外に水を含む皮膚に製剤を適用した際に生じ得ると理解し得る。

本発明の製剤に使用する適当な局所用賦形剤は、化粧品及び薬剤の分野でよく知られており、次のような賦形剤（又は賦形剤成分）を包含する：水；有機溶媒、例えばアルコール（特に皮膚から容易に蒸発し得る低級アルコール、例えばエタノール）、グリコール（例えばグリセリン）、脂肪族アルコール（例えばラノリン）；水と有機溶媒の混合物（例えば水とアルコール）、有機溶媒、例えばアルコールと、グリセリン（及び場合により水）の混合物；脂質系材料、例えば脂肪酸、アシルグリセロール（油、例えば醸油、及び天然もしくは合成物由来の脂肪を包含する）、ホスホグリセリド、スフィンゴ脂質及びワックス；タンパク質系材料、例えばコラーゲン及びゼラチン；シリコーン系材料（不揮発性及び揮発性）、例えばシクロメチコン、ジメチコノール及びジメチコンコポリオール（Dow Corning）；炭化水素系材料、例えばワセリン及びスクアレン；アニオン性、カチオン性及び両性界面活性剤並びに石鹼；徐放性賦形剤、例えばマイクロスponジ及びポリマー・マトリックス；安定化及び懸濁剤；乳化剤；並びに皮膚への投与に適当な他の賦形剤及び賦形剤成分、及び上記の、又は当分野で既知の局所用賦形剤成分の混合物。賦形剤は更に、適用製剤の安定性又は有効性を改善するのに適した成分、例えば防腐剤、抗酸化剤、皮膚浸透促進剤、徐放性材料などをも包含し

得る。そのような賦形剤及び賦形剤成分の例は当分野でよく知られており、例えば、Martindale-The Extra Pharmacopoeia(Pharmaceutical Press, London 1993)及びMartin(編), Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

適当な賦形剤の選択は、製剤が達成すべき物理的形態の投与方法によって変化し得る。適当な形態の例は、液体(本発明のカチオンが溶解した形態、懸濁液、

エマルジョンなどを包含する); 固体及び半固体、例えばゲル、フォーム、ペースト、クリーム、軟膏、「ステイック」(例えばリップスティック又は腋下デオドラントスティックの形態)、パウダーなど; リポソーム又は他のデリバリー賦形剤を含有する製剤; 直腸又は腔坐剤、クリーム、フォーム、ゲル又は軟膏などを包含する。通常の投与方法は、指による適用; 布、ティッシュ、綿棒、スティック又はブラシのような物理的アプリケーターを用いる適用(例えばアプリケーターを適用直前に製剤に浸すか、又は既に製剤を含んだ調製アプリケーター(例えば処理又は予め湿润した包帯、ワイプ、ウォッシュクロス又はスティック)を皮膚に適用又は付着することによって行う); 噴霧(ミスト、エーロゾル又はフォーム噴霧を包含する); ドロッパー適用(例えば点耳又は点眼剤の場合); 散布(例えば粉末状製剤の場合); 浸漬; 及び注射(特に皮内又は皮下注射)を包含する。例えば真皮へのデリバリーを向上するために、イオン電気導入法又は他の電磁的に促進したデリバリー系を有利に使用してもよい。

種々の形態の製剤を調製するための方法及び材料は、Anthony L.L.Hunting(編), "A Formulary of Cosmetic Preparations(Vol.2)- Creams, Lotions and Milk," Micele Press(England, N.J. 1993)にも記載されている。例えば、Chapter 7, pp.5-14(油及びゲル); Chapter 8, pp.15-98(塩基及びエマルジョン); Chapter 9, pp.101-120("多目的生成物"); Chapter 10, pp.121-184(クレンシングマスク、クリーム、ローション); Chapter 11, pp.185-208(ファンデーション、ハニシング及びティクリーム); Chapter 12, pp.209-254(エモリエント); Chapter 13, pp.297-324(フェイシャルトリートメント生成物); Chapter 14, pp.325-380(ローション生成物); Chapter 15, pp.381-460(ボディ及びスキンクリーム及びローション); 及びChapter 16, pp.461-484(ヘビ用生成物)を参照(これらを引用により本発明の一部とする)。

本発明の製剤は最も好ましくは、製剤のカチオン成分（アニオン対イオン成分と共に存在する）が皮膚への適用時に実質的に目に見えないように調製する。このことは、顔又は他の身体露出部分に適用する多くの化粧品製剤の場合に特に当てはまるが、身体の非露出部分に適用してもカチオン（及びアニオン）成分が目に見えないことが通例望ましい。場合によっては（特に着色した顔用スキンケア

生成物、例えば紅、あざ被覆剤、リップスティックなどの場合は）、製剤が皮膚上で目に見えるように設計し得、そのような場合にはカチオン成分自体は「目に見えない」こと（すなわち皮膚に適用した製剤全体としての外観をカチオン成分が損なわないこと）が望ましいと理解される。

本発明の他の態様において、本発明のカチオンは、咽喉炎、口角びらん、歯肉刺激又は炎症など（例えば潰瘍又は胸やけの場合は、香辛料又は酸性食品により悪化し得る刺激を含む）によるような、口腔、咽喉又は他の上部胃腸系部分の痛み又は刺激を処置するために、局所用経口投与形態に調製し得る。更に、本発明のカチオン（及びその適当な経口塩）は、一般に、前記濃度では無味であると考えられる。そのような経口投与に適当な形態には、液体（例えばマウスウォッシュ、含嗽剤又はスプレー溶液）、ロゼンジ、錠剤、丸薬及びカプセル剤が含まれる。本明細書に記載の他の局所用形態の場合と同様に、上記のような（カチオン塩を含む）経口製剤中に使用する成分は、無毒性のものを選択すべきである。本発明に使用するのに適当な経口製剤の調製方法は、当分野でよく知られている。

臨床的結果

本発明の製剤の抗刺激剤作用は、多くの臨床試験において試験し、確認した。その結果を以下の実施例に記載する。実施例においては、本明細書中に記載の種々の態様及び好ましい態様を更に説明するが、それは例示に過ぎず、請求の範囲に示す本発明の範囲を制限するものではないと理解すべきである。

実施例 1

抗刺激活性の臨床試験

臨床試験の目的は、本発明のカチオンが、乳酸（皮膚刺激性であると知られている α -ヒドロキシ酸の1種）によって引き起こされる皮膚刺激を軽減又は防止

するか否か、及びどの程度軽減又は防止するかを調べることであった。この試験は二重盲検で、ランダムに、賦形剤調節的に行った。本発明の種々の製剤を150人において試験した。その結果、本発明の製剤及びカチオンは高い再現性をもって抗刺激剤活性であることがわかった。

1. プロトコール

被験者はスクリーニングした女性で、該試験刺激剤による刺激に対する感受性が普通ないし普通以上であった。試験はそれぞれ、7～12人の複数被験者パネルに対して行った。被験者には、試験日にはマークアップ又はフェイシャルローションを付けて来ないよう指示した。被験者には、試験液適用前に Ivory 固形石鹼による洗顔を指示した。

乳酸皮膚刺激剤組成物は、被験者皮膚への適用前に適当な賦形剤中で調製した。多くの試験において、刺激剤組成物は10%エタノール水溶液に溶解した7.5%乳酸であった。

10%エタノールにはあまりよく溶解しない塩化スズの場合、水-エタノール-グリセリン溶液（水33.75%、グリセリン[Gly] 33.75%、エタノール25%に乳酸7.5%を加えた組成物）で使用した。乳酸刺激組成物中に、秤量した本発明のカチオンの塩（濃度2.50 mM）を混合して、試験用抗刺激製剤を調製した。試験用製剤を所定量、被験者の皮膚、典型的に顔の皮膚に適用した。同モル量の塩化ナトリウムを含む対応する製剤を被験者の皮膚の対側部位に適用して、対照実験を行った。

（対照を含めて）すべての試験溶液を、顔（又は他の試験部位）の左右いずれかに使用するよう、コード付けしたバイアルに予め入れた調製溶液を用いて、二重盲検でランダムに適用した。溶液は逆例、コットン綿棒（6回擦る）又はスポンジアプリケーターを用いて、鼻の中心線から頬中央にわたって、及び頬骨から顎の線に向かっての顔及び頬部分に適用した。適用は、まず右側、次いで左側に行つた。

知覚評価スコアは、被験者皮膚の処置側面毎に、15分毎、又は「0」刺激が3回連続するまで記録した。知覚評価には、次の基準を用いた：

スコア	刺 激
0	刺激なし
1	わずかな刺激 (刺痛、焼灼又は痒みが半うじて知覚される)
2	軽度の刺激 (刺痛、焼灼又は痒みが顕著)
3	中程度の刺激 (刺痛、焼灼又は痒みが顕著で不快；刺激が継続的)
4	重度の刺激 (刺痛、焼灼又は痒みが連続的で非常に不快；日常生活に支障を來し得る)

症状スコアは、カチオン処置及び対照処置部分、各個人、及びパネル全体についてそれぞれ累積した。少なくとも1つの処置部分について累積スコアが少なくとも「7」の個人は、更なる分析から除外した(盲検的に)。これは、より感受性の高い被験者に関して抗刺激剤作用を評価するためである。実際上、市販生成物には上記基準のスコア「0」及び「1」が非常に望ましいと考えられる。そのような生成物は、消費者が使用を停止しないからである。消費者が実際にスコア1で示される半うじて知覚し得る刺激を感じるなら、そのフェイシャルトリートメントスキンケア生成物(特にエキスフォリアント)は宣伝通りに作用したということである。一方、刺激スコア「2」、「3」及び「4」では、消費者はその生成物を二度と購入しないであろう。

刺激を知覚した被験者及び皮膚サンプルにおいて、刺激は通例、時間的に焼灼-刺痛-痒みのスペクトルを示した。例えば、被験者はまず刺痛を感じ、その後しばらく後に刺痛のない痒みを感じた。高レベルの刺激(例えばスコア「3」又は「4」)を感じた被験者は、しばしば、知覚刺激作用に加えて紅斑(目に見える炎症)を起こした。

2. 結果

上記のように150人に行った臨床試験によると、本発明のカチオンは、刺激

剤化合物と同時に投与した場合には特に、顯著な抗刺激剤作用を再現性をもって示した。本発明の種々のカチオン塩(250mM)に関する累積刺激の平均抑制を、次表に示す。

<u>カチオン塩</u>	<u>抑制率(%)</u>
塩化ストロンチウム	50%
硝酸ストロンチウム	15%
酢酸ストロンチウム	46%

カチオン濃度250mMで複数被験者パネルから得た試験結果の例を次表に示す。

抗刺激剤カチオンのデータ

カチオン	アニオン	塩の式	賦形剤	抑制率(%)
アルミニウム	クロリド	AlCl ₃	10%エタノール	43
スズ(II)	クロリド	SnCl ₂	33.75%H ₂ O/33.75%Gly/25%EtOH	50
スズ(II)	フルオリド	SnF ₂	10%エタノール	17

注: Gly=グリセリン

図1～4は、製剤の抗刺激剤塩として塩化第一スズ(250mM)を用いて行ったパネル試験の、より詳細な実験データを示している。図1は、パネルのカチオン処理及び非処理(対照)皮膚部分の双方についての刺激応答の経時変化を示す。図2は、同じパネルの累積刺激を示す。図3及び4は、各被験者の累積刺激抑制及び処理／非処理刺激応答を示す。応答はいくぶん個体差があるが、全体として製剤の有効性は明らかである。

実施例2

用量応答試験

本発明の製剤の用量応答を調べるために、種々の濃度のアルミニウム及びスズカチオンを用いて抗刺激剤活性を試験した。前記乳酸刺激プロトコールを用い、抗刺激剤カチオン成分として塩化アルミニウム又は塩化第一スズ(31～500mM)を用いた。累積刺激抑制データを下記の表並びに図5及び6にグラフで示す。

塩化アルミニウム濃度(mM)	抑制率(%)
31	12
62	54
125	50
250	42
500	44

塩化第一スズ濃度(mM)	抑制率(%)
31	18
62	61
125	57
250	83
500	69

実施例3

他の製剤例

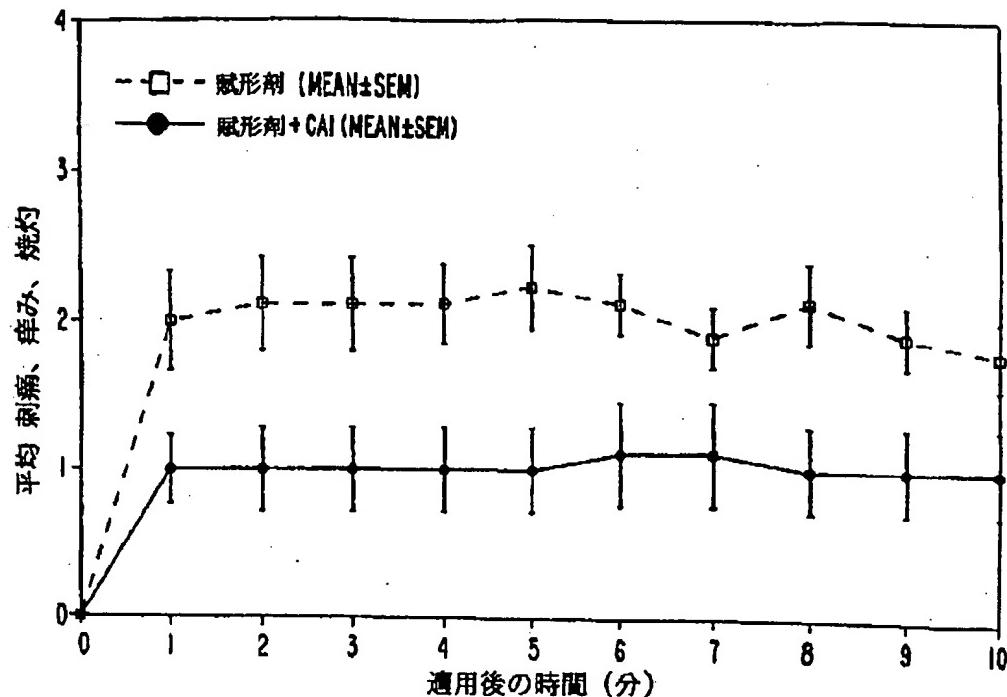
本発明のカチオン塩を、種々の市販の局所用化粧品生成物中において、種々の濃度で製剤化した。得られた混合物は通例、生成物の性質、色、コンシスティンシー又は他の物理的性質を変化することなく、局所刺激抑制剤として使用することができた。

フッ化第一スズ及び塩化アルミニウムを種々の量で、Elizabeth Arden Visible Difference Refining Toner(アルコール含有溶液)と組み合わせて、局所用溶液を調製した。その濃度は皮膚刺激抑制に有効であることが示された。

上記実施例は、請求の範囲に記載の本発明の要旨を何ら制限するものではない。特に、前記開示に照らして当業者は種々の等価な変更や置換をなし得るが、それも本発明の範囲に含まれると考えられる。

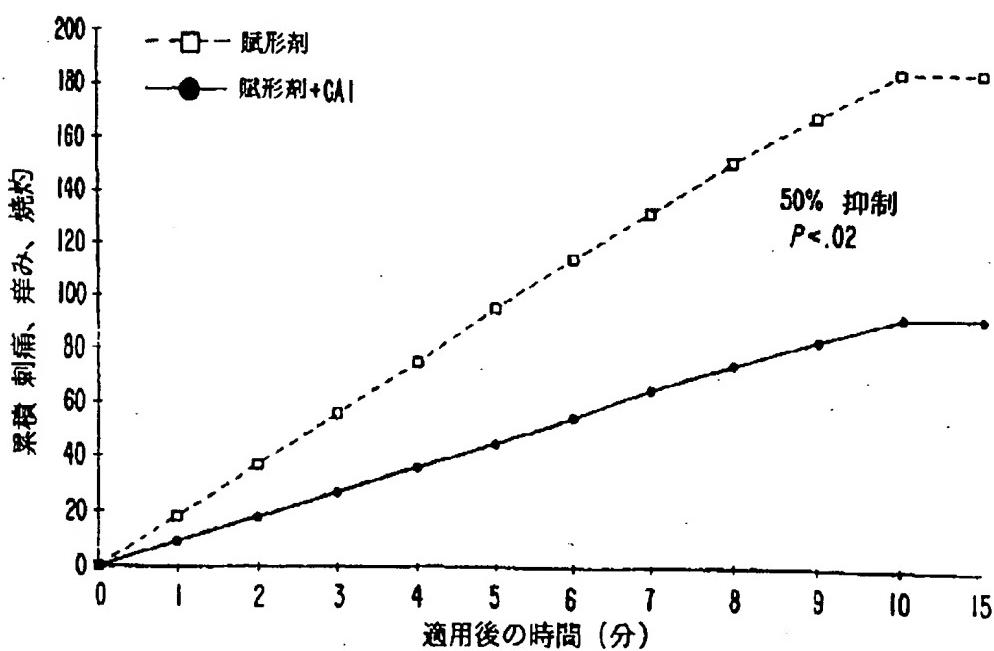
【図1】

FIG. 1.



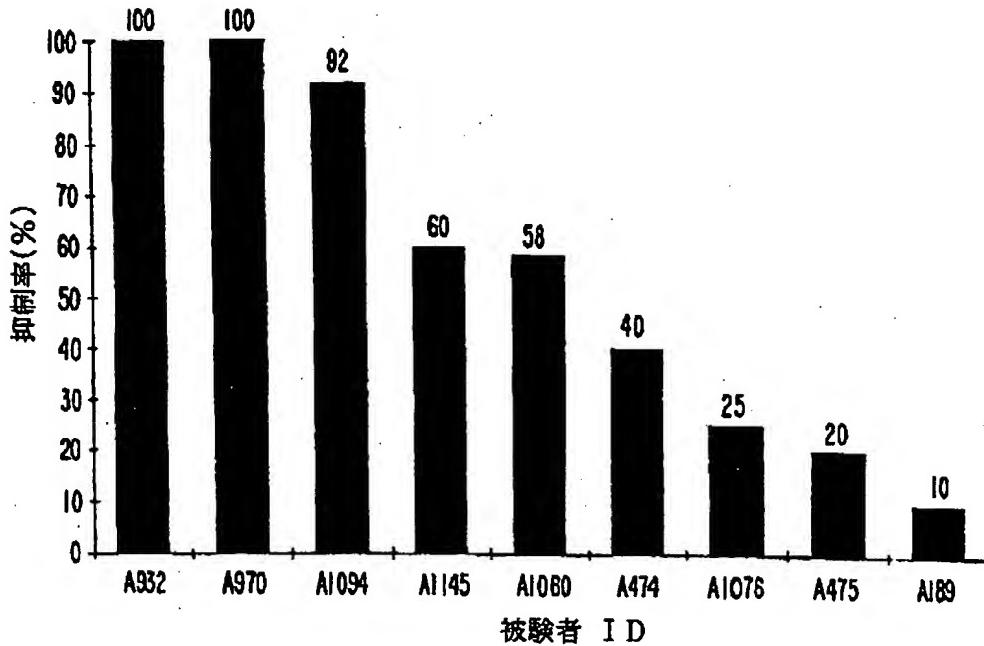
【図2】

FIG. 2.



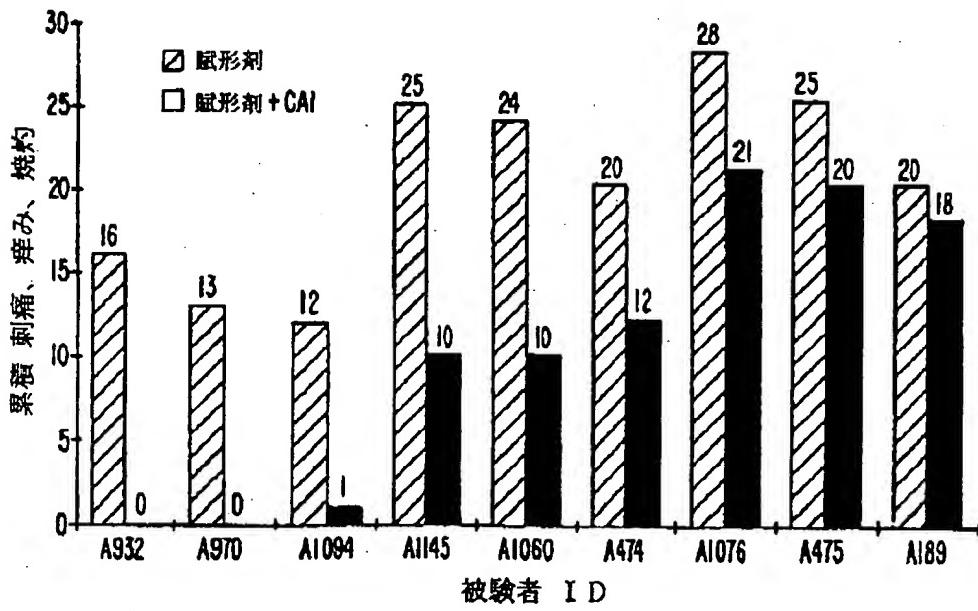
【図3】

FIG. 3.



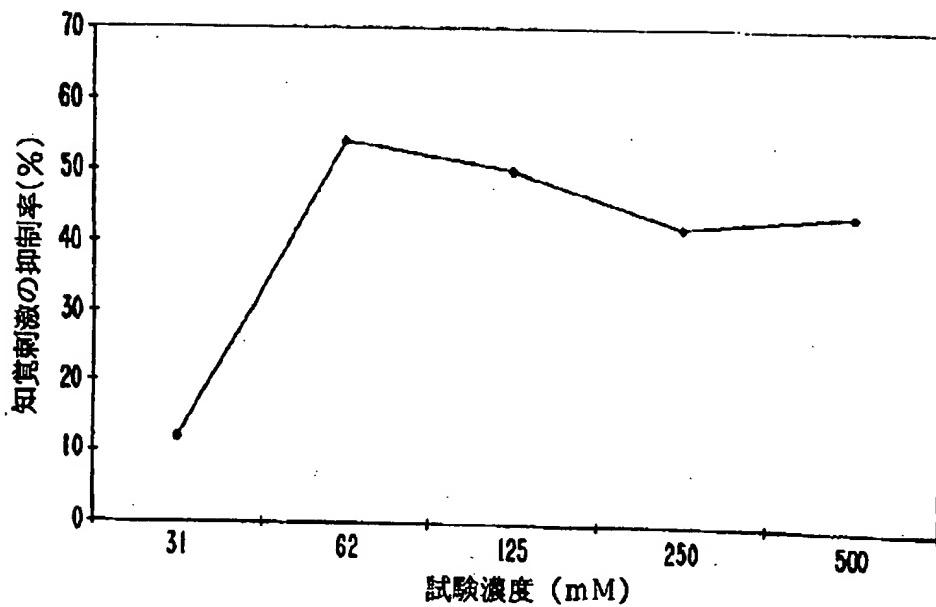
【図4】

FIG. 4.



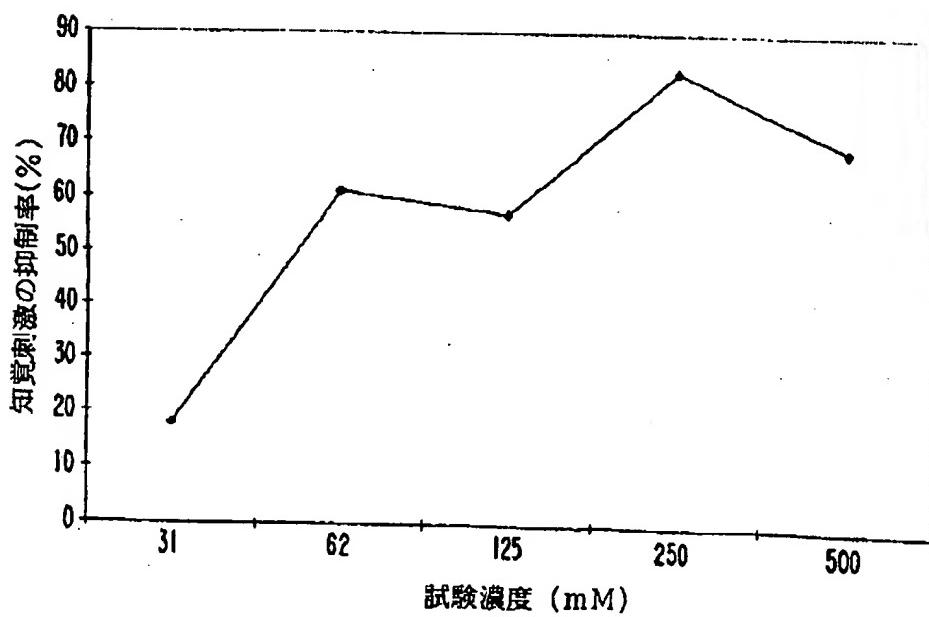
【図5】

FIG. 5.



【図6】

FIG. 6.



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/16765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(6) A61K 7/00 US CL :424/401 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/401, 70.1; 514/844, 845, 846, 847, 859		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,879,116 (FOX ET AL.) 07 November 1989, column 1-6	1-118
Y	US, A, 4,331,653 (BROWN ET AL.) 25 May 1982, column 3-10	1-118
Y	US, A, 5,079,010 (NATTERER) 07 January 1992, column 1-6.	1-118
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>^b Special categories of cited documents:</p> <ul style="list-style-type: none"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *T* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed <p>^c T= later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>^d X= document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>^e Y= document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>^f A= document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
05 MARCH 1996	18 MAR 1996	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20251 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Sally Gardner</i> SALLY GARDNER Telephone No. (703) 308-2351	

フロントページの続き

(51)Int.CI. ⁶	識別記号	F I	
A 6 I K	7/32	A 6 I K	7/32
	7/42		7/42
33/06	ADA	33/06	ADA
33/24	ACD	33/24	ACD
	ACJ		ACJ
	ACV		ACV
C 11 D	7/04	C 11 D	7/04
	7/26		7/26

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U
G), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, C
A, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI
, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, M
G, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO
, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM,
TT, UA, UG, US, UZ, VN

特表平11-502504

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成15年6月10日(2003.6.10)

【公表番号】特表平11-502504

【公表日】平成11年3月2日(1999.3.2)

【年通号数】

【出願番号】特願平8-520010

【国際特許分類第7版】

A61K 7/18

7/00

7/06

7/32

7/42

33/06 ADA

33/24 ACD

ACJ

ACV

C11D 7/04

7/26

【F I】

A61K 7/48

7/00 B

C

D

7/06

7/32

7/42

33/06 ADA

33/24 ACD

ACJ

ACV

C11D 7/04

7/26

特表平11-502504

手続補正書

平成14年2月23日

特許庁長官

事件の点数

平成08年審査請求第030030号

2. 勘定登録者

氏名(代表) コスメダーム・テクノロジーズ

3. 代理人

姓

アダム-0001
大阪府大正区西天王寺東1丁目2番7号 1Mビル
青山新井昇泰
電話06-6311-1151 FAX06-6311-9201

氏名

青山 昇



4. 審査対象登録番号 標識登録および特許の登録

5. 審査対象登録番号 標識登録および特許の登録

6. 増加の内容

次の箇所を修正します。

1. 請求の範囲

別紙の通り。

2. 明細書

第10頁第14行の下に次行して次の文書を挿入:

(1) ときに局所適用する組成物であって、

局所用成形剤;

患者に皮膚創傷を形成し得る量で含有される刺激剤成分; 並びに

水溶性二価スズカチオン

を含有する組成物,

2. スズカチオンを約100~3000mMの濃度で含有する前記1項記載の組成物,

3. スズカチオンを約50~2000mMの濃度で含有する前記1項記載の組成物,

4. スズカチオンを約100~1000mMの濃度で含有する前記1項記載の組成物,

5. スズカチオンを約250~500mMの濃度で含有する前記1項記載の組成物,

6. 感受性患者における前記刺激剤成分による平均算術皮膚創傷を少なくとも20%抑制し得る量のスズカチオンを含有する前記1項記載の組成物,

7. 皮膚創傷抑制剤は、前記組成物の局所適用後の、感受性患者における創傷、焼灼及び手足の1種又はそれ以上の2幼枝下であり、これは皮膚創傷抑制剤を含有し、前記カチオンを含有しない即座型の局所適用剤の、感受性患者における刺激レベルと比較した上である前記1項記載の組成物,

8. 感受性患者の少なくとも10%において、前記刺激剤成分による平均皮膚創傷を少なくとも約10%抑制し得る量のスズカチオンを含有する前記1項記載の組成物,

9. 第2皮膚創傷抑制剤は、前記1項記載の組成物の約半減量の、感受性患者少なくとも

10%における創傷、焼灼及び手足の1種又はそれ以上の平均以下であり、これは即座型中に前記刺激剤成分を含有しない即座型の局所適用剤の、感受性患者少なくとも10%における刺激レベルと比較した上である前記1項記載の組成物。

1.0. 組成物は化粧品生成物である前記1項記載の組成物。

1.1. 組成物は、ヘキサンエチオラント、スキニペール又は皮膚細胞再生剤を含有する前記1項記載の組成物。

1.2. 刺激剤成分は、カルボン酸、ケト酸、α-ヒドロキシ酸、レチノイド、パーオキシド及び有機アルコールから成る群から選択する前記1項記載の組成物。

1.3. 刺激剤成分は、乳酸またはその塩から成る前記1項記載の組成物。

1.4. 刺激剤成分は、グリコール酸またはその塩から成る前記1項記載の組成物。

1.5. 刺激剤成分は、サリチル酸またはその塩から成る前記1項記載の組成物。

1.6. 刺激剤成分は、乳酸及びセリガル酸又はそれらの塩の組み合わせから成る前記1項記載の組成物。

1.7. 刺激剤成分は、セブリュアルセリガル酸又はその塩から成る前記1項記載の組成物。

1.8. 刺激剤成分は、クエン酸又はその塩から成る前記1項記載の組成物。

1.9. 刺激剤成分は、トレチノイン、レチノール、シナナルアルゴリ等それらの醇等から成る群から選択するシナノノイドである前記1項記載の組成物。

2.0. 刺激剤成分は、ベンゾイルパーオキシドから成る前記1項記載の組成物。

2.1. 刺激剤成分は、酢酸又はその塩から成る前記1項記載の組成物。

2.2. 刺激剤成分は、1-ビロドリシン-5-カルボン酸、1-ビロドリルセリガル酸、α-ヒドロキシデカン酸、α-ヒドロキシイクタノン、グルコノラクトン、メチシロビルグルコンアミド、シユク酸、ミンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ピクビン酸及(+)ノルから成る群から選択する。

又はそれ以上の成分から成る前記1項記載の組成物。

2.3. 刺激剤成分は、トリクロロ酢酸又はその塩から成る前記1項記載の組成物。

2.4. 組成物のpHが1~6である前記1項記載の組成物。

2.5. 組成物のpHが3~6である前記1項記載の組成物。

2.6. 刺激剤成分の濃度が約0.1~50%である前記1項記載の組成物。

2.7. 刺激剤成分の濃度が約1.5~20%である前記1項記載の組成物。

2.8. 組成物が、制汗剤またはデオドラント生成物であり、カチオンがスズ等ある前記1項記載の組成物。

2.9. 組成物が、サンスクリーン、日焼け、又は日焼し効果生成物である前記1項記載の組成物。

3.0. 組成物が防炎生成物である前記1項記載の組成物。

3.1. 組成物が、脱毛、ブレーキー、クリーム、フォーム、ゲル及びグリフターシューピング等から成る群から選択するシーピング又は除毛生成物である前記1項記載の組成物。

3.2. 組成物が、ペアケア又はペアトリートメント生成物である前記1項記載の組成物。

3.3. 組成物は、シケンブー、コンディショナー、柔毛用、ダイ、ブリーチ、バーマネントウェーブ及びヘアストレート等から成る群から選択する前記3項記載の組成物。

3.4. 組成物は、クレンザー、アストラシント、トニック、リンス、シーツ及びマスクから成る群から選択する前記1項記載の組成物。

3.5. 組成物が、医薬化粧品生成物である前記1項記載の組成物。

3.6. 組成物は、クリーム、ローション及びセイシサイライダーから成る群から選択する前記1項記載の組成物。

3.7. 組成物が、制汗剤、デオドラント生成物、石鹼及び洗浄剤から成る群から選択する前記1項記載の組成物。

3.8. 組成物が、周波選択性生成物である前記1項記載の組成物。

3.9. 刺激剤成分がカノサイシンである前記1項記載の組成物。

特表平11-502504

4.0. 錠成物は、抗生素質、鎮痛剤、選択的、抗アキレス及びフェナセト酸から成る群から選択する前記3項記載の組成物。

4.1. 酸素系成分がベンジルペーパオキシドである前記4.0項記載の組成物。

4.2. 錠成物は、吉野又は選択的、フォーム、クリーム、ゲル、軟膏、かん膏又は選択として調製する前記1項記載の組成物。

4.3. 錠成物は、ロ附、咀嚼又は舌への投与用に調製する前記1項記載の組成物。

4.4. 錠成物は、ロゼンジ、マウスウォッシュ又は含漱用として調製する前記4.3項記載の組成物。

4.5. 錠成物は、液体、ゲル、クリーム、エマルジョン、軟膏又はスティックとして調製する前記1項記載の組成物。

4.6. 錠成物は、物理的アブリケーターを伴って調製する前記1項記載の組成物。

4.7. 物理的アブリケーターは、布、ティッシュ、紗布、包帯及びウェットワイプから成る群から選択する前記4.6項記載の組成物。

4.8. 錠成物は、頭への投与用に調製する前記1項記載の組成物。

4.9. 錠成物は、呼吸器系への投与用に調製する前記1項記載の組成物。

4.10. 錠成物は、吉野又は選択的で頭への投与用に調製する前記1項記載の組成物。

5.1. 錠成物は、吉野又は選択的で頭への投与用に調製する前記1項記載の組成物。

5.2. 1種またはそれ以上のカチオンの対アーノンとして、局所的に作用し得るアーノン種1種又はそれ以上を更に含有する前記1項記載の組成物。

5.3. 1種又はそれ以上のカチオンの対アーノンとして、ナイトレート、スルフェート、ヘロゲン、カーボネート、バイカーガネート、ヒドロキシド、オキシド、バーガキド、ナイトライト、スルフィド、バイスルファート、バースルファート、グリセロホスファート、ニコキスルフェート、ボレート及びチクロホートの無機アニオン、並びにカルボン酸、アルコキシレート、アミノ酸、ペプチド、脂質及び不純物有機酸、及び蛋白質及び不純物及脂肪酸の有機アニオンから成る群から選択するアーノン種1種又はそれ以上を更に含有する前記5.2項記載の組成物。

5.4. 1種又はそれ以上の対アーノンは、シトарат、オキサレート、アセテ

ート、グルコネート、ブクアート、クートレート、マレート、ベンゾエート、プロピオネート、サリザレート、アスクルベート、ホルメート、スクシネート、ホシネート、アスパルテート、フクレート、オレアート、ペルミアート、ステアレート、ラウリスルフェート、ラノレート、ミリストアート、ペヘネート、カゼイオート、シクラメート、パンテホート、ポリアミノポリカルボキシレート、チャカルシン、ナイグリニレート、ラクレート、メチルババエン、ゾロビルババエン、リシノレート及びソルベートの有機アーノンから成る群から選択する有機アーノン種である前記5.2項記載の組成物。

5.5. アニオニン種はナイトレートから成る前記5.2項記載の組成物。

5.6. アニオニン種はスルフェートから成る前記5.2項記載の組成物。

5.7. アニオニン種は、クロノド及びフロリドアニオニンから選択するハロゲンから成る前記5.2項記載の組成物。

5.8. 第2の肌刺激性が少なくとも1等をもむる前記1項記載の組成物。

5.9. スズカチオン及び前記2の剤の組合せは、感受性患者における前記刺激成分による平均誤用皮膚刺激を少なくとも20%抑制し得る量である前記5.8項記載の組成物。

6.0. スズカチオン及び前記2の剤の組合せは、感受性患者の少なくとも10%において、前記刺激成分による累積皮膚刺激を少なくとも40%抑制し得る量のスズカチオンを含有する前記5.8項記載の組成物。

6.1. 第3の剤は、カリウムチャネル作介、調節もしくは遮断剤、カルシウムチャネル遮断もしくは阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、ステロイド、カルテロイド抗炎剤、アロエベラ、カヤターナ、ヨーピスアガロール、コラーゲン抽出物、藻類抽出物、藻本油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェイン及び他のキチンアン、並びにグリシンリチン酸及びその誘導体から成る群から選択する前記5.8項記載の組成物。

6.2. 痢者の皮膚刺激を抑制する組成物であつて、抗便通作用の水溶性スズカチオン、並びに局所用除細胞液を含有する組成物。

6.3. 1種またはそれ以上のカチオンを約100~1000mMの濃度で含有する前記6.8項記載の組成物。

6.4. 1種またはそれ以上のカチオンを約50~2000mMの濃度で含有する前記6.2項記載の組成物。

6.5. 1種またはそれ以上のカチオンを約100~1000mMの濃度で含有する前記6.12項記載の組成物。

6.6. 1種またはそれ以上のカチオンを約250~500mMの濃度で含有する前記6.9項記載の組成物。

6.7. 皮膚刺激の抑制は、以下の基準及び基準又は皮膚刺激条件による皮膚刺激の低下である前記6.2項記載の組成物。

6.8. 皮膚刺激は、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、乾燥又は感染性皮膚炎によるものである前記6.7項記載の組成物。

6.9. 皮膚刺激は頭の炎症である前記6.2項記載の組成物。

7.0. 皮膚刺激は呼吸器系の炎症である前記6.2項記載の組成物。

7.1. 皮膚刺激は吉野又の刺激である前記6.2項記載の組成物。

7.2. 皮膚刺激は吉野又の刺激である前記6.2項記載の組成物。

7.3. 皮膚刺激は粘膜の刺激である前記6.2項記載の組成物。

7.4. 皮膚刺激は皮膚表面の刺激である前記6.2項記載の組成物。

7.5. 皮膚刺激は皮膚表面の刺激である前記6.2項記載の組成物。

7.6. 皮膚刺激は、口附、低湿度、風、低温、又は高湿度条件の1種又は2種以上の環境的要因によるものである前記6.7項記載の組成物。

7.7. 皮膚刺激は、刺激性化合物への曝露によるものである前記6.7項記載の組成物。

7.8. 刺激性化合物を避け、局所用生皮膚の適用によるものである前記7.7項記載の組成物。

7.9. 局所外成物は、創付剤、ガムドケント、サンスクリーン、トナー、日焼け止め、粉丸、ニキスチャーリング、メキシピール、皮膚潤滑剤、香料、シェービングもしくは除毛、ヘアケンもしくはヘアリートメント、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、止め、マスク、脱毛化粧品、クリム、ローション、セイムチャライザー、石鹼、洗剤、及び局所用洗浄洗剤から成る群から選択する前記6.8項記載の組成物。

7.10. 成分外成物は、創付剤、ガムドケント、サンスクリーン、トナー、日焼け止め、粉丸、ニキスチャーリング、メキシピール、皮膚潤滑剤、香料、シェービングもしくは除毛、ヘアケンもしくはヘアリートメント、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、止め、マスク、脱毛化粧品、クリム、ローション、セイムチャライザー、石鹼、洗剤、及び局所用洗浄洗剤から成る群から選択する前記6.8項記載の組成物。

7.11. 成分外成物は、ロゼンジ、マウスウォッシュ又は含漱用として調製する前記1項記載の組成物。

7.12. 成分外成物は、液体、ゲル、クリム、エマルジョン、軟膏又はスティックとして調製する前記6.2項記載の組成物。

7.13. 成分外成物は、安息香酸アブリケーターを伴って調製する前記6.2項記載の組成物。

7.14. 成分外成物は、スズカチオンの対アーノンとして、セトарат、スルソード、ヘロシド、オキシド、バーガキド、カーボネート、バイカーボネート、ヒドロキシド、オキシド、バーガキド、

特表平11-502504

ナイトケート、スルフィド、バイスルフェート、バースルフェート、クリヤロガスフェート、ヒボホスフート、ボレート及びチタネットの複数アミオン並びにカルボン酸、アルコキシレート、アスノ酸、ペブテド、酢酸及び不飽和有機酸、並びに最初及び不飽和脂肪酸の有機ソニオンから成る群から選択するアミオン種1種又はそれ以上を更に含有する前記6-2項記載の組成物。

97. 1種又はそれ以上の有アミオンは、シトレート、オキサレート、アセテート、ジルコニート、ククレート、タートレート、マレート、ベンゾエート、プロピオネート、サリゲート、アスコルベート、ホルムート、スクシネート、ホルムート、アスパルテート、シケート、オレフィート、バルミテート、ステアレート、ラクチルスルシマー、ラノレート、ミリスフート、ペハネート、カゼイマー、シカラメート、パンテネート、ボジアミノボリカルボキシレート、サッカリン、オオグリコレート、ラウレート、メチルパラベン、プロピルパラベン、リシシート及びソルベートの有機アミオンから成る群から選択する有機アミオン種である前記6-2項記載の組成物。

98. 第2の抗利尿剤でなくとも1種を更に含有する前記6-2項記載の組成物。

99. 第2の組合は、カリウムチャネル阻害剤、利尿もしくは透析剤、カルシウムチャネル遮断もしくは調節剤、ナトリウムチャネル遮断剤、ステロイド、非ステロイド抗炎剤、アロエベラ、カドミール、α-ビスピアボロール、コリニニア抽出物、鞣茶抽出物、茶末油、草本油、ノンタンイン、豆油、カシューイン及び他のキサンタン、使用にグリシルリテン酸及びその等価体から成る群から選択する前記6-2項記載の組成物。

100. 適用した局所麻酔剤に含まれる利尿剤成分に因する皮膚刺激を抑制する方法であって、前記1項記載の組成物を患者に局所投与することを含んで成る方法。

101. 患者の皮膚刺激を抑制する方法であって、前記5-2項記載の組成物を乳膏に用所適応することを含んで成る方法。

102. 利尿剤成分を含有する局所麻酔剤の適用前約3時間以内に、組成物を投与する前記10-1項記載の組成物。

103. 利尿剤成分を含有する局所麻酔剤の適用と同時に、組成物を投

与する前記10-1項記載の組成物。

104. 反応の患者皮膚表面又は皮膚刺激条件による皮膚刺激を抑制するために組成物を投与する前記10-1項記載の組成物。

105. 皮膚刺激は脂の刺激である前記10-1項記載の組成物。

106. 皮膚刺激は呼吸器の刺激である前記10-1項記載の組成物。

107. 皮膚刺激は脳髄膜の刺激である前記10-1項記載の組成物。

108. 皮膚刺激は生殖器系の刺激である前記10-1項記載の組成物。

109. 皮膚刺激は粘膜の刺激である前記10-1項記載の組成物。

110. 皮膚刺激は皮膚毛皮の刺激である前記10-1項記載の組成物。

111. 皮膚刺激は皮膚・皮の刺激である前記10-1項記載の組成物。

112. 皮膚刺激は、日光、妊娠度、風、低壓、又は高圧風暴等の上風又はそれ以上への直接的暴露によるものである前記10-4項記載の組成物。

113. 皮膚刺激は、刺激性化合物への暴露によるものである前記10-4項記載の組成物。

114. 皮膚刺激は、シャーピング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び赤道的皮膚傷害の1種又はそれ以上によるものである前記10-4項記載の組成物。」

以上

(別添)

請求の範囲

1. 重量に局所適用する組成物であって、

具所用試験法：

重量に皮膚刺激を誘発し得る量で含有される少なくとも1種の利尿剤成分、せ

ば以下を有する組成物。

2. 重量の皮膚刺激を抑制する組成物であって、利尿剤成分の水溶性二級スルカダニオン、および局所用利尿剤を含有する組成物。

3. 利尿スルカダニオンを約1.0～3.000mMの濃度で含有する請求項1-1項記載の組成物。

4. 健康者並びににおける前記利尿剤成分に上る平均皮膚皮膚刺激を少なくとも20%抑制し得る量で前記スルカダニオンを含有する請求項1-1項記載の組成物。

5. 皮膚刺激抑制剤は、前記組成物の局所適用後の、感受性度並びににおける刺激、焼灼感及び痒みの1種又はそれ以上の平均低下であり、これは試形剤中に前記利尿剤成分を含有し、前記スルカダニオンを含有しない对照剤の局所適用後の、感受性度における刺激レベルと比較した上である請求項1-1項記載の組成物。

6. 利尿剤成分に、カルボン酸、クテ酸、ヨーヒドロシナフチ酸、ヨーヒドロシナフチノイド、バーオトドンド及び9-脱ハルコールから成る群から選択する請求項1-1項記載の組成物。

7. 利尿剤成分は、アルカリ性のアミン、ジアミン及びその塩、ナリデム酸又はその塩、カブリロイルサリチル酸又はその塩、クエン酸又はその塩、乳酸又はその塩並びにトリクロリド酸又はその塩から成る群から選択される少なくとも1種の成分から成る組成物。

8. 利尿剤成分は、トリチノイン、レチノール、レチナル及びそれらの衍生物から成る群から選択するレチノイドである請求項1-1項記載の組成物。

9. 利尿剤成分は、ベンゾイルバーバイドから成る組成物を組成物の組成物。

10. 利尿剤成分は、1-ヒドロドリシン-8-カルボン酸、ヒドロキシアカ

シヌ、ヨーヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコニド、ショウ酸、リンゴ酸、獨石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ビルビン酸及びソノールから成る群から選択する少なくとも1種の成分から成る請求項1-1項記載の組成物。

11. 組成物のpHが1～6である請求項1-1項記載の組成物。

12. 利尿剤成分の濃度が約0.1～3.0%である請求項1-1項記載の組成物。

13. 組成物が、局所用、オオドクント、サンスクリーン、日焼け止め等の、日焼け止め物、抗虫生産物、殺虫、グリニー、アフターシューブ生産物、ヘアケア用又はヘアトリートメント生産物、ケレンジー、アストランピント、トニンク、マスク、シャンプー、ミンクッシュナー、モモ、グリ、アーティ、パーカントウーブ生産物、アストレイナー、名店、石鹼、界面活性剤化粧品から成る群から選択する請求項1-1項記載の組成物。

14. 組成物が、局所用利尿剤を含有する請求項1-1項記載の組成物。

15. 利尿剤成分がタブタインである請求項1-1項記載の組成物。

16. 所用利尿剤生産物は、液体物質、凝固物、防腐剤、抗クヌヌ及び抗フタ生産物から成る群から選択する請求項1-1項記載の組成物。

17. 組成物は、日焼、晒斑、風、雨、汗、皮脂、日射病、日射斑等の生産物への作用に適応する請求項1-1項記載の組成物。

18. 組成物は、液体、ゲル、クリニカル、エレクション、酸性液、スティック、クリーム、ローション、モイストチャイナ、敏感な皮膚生産物、リンス、泡液、シャンプー、かん煙草たばこ葉酸、ロセンジ、マウスヘッド、または代替物として利尿する請求項1-1項記載の組成物。

19. 組成物は、乳、アイシング、脱脂、冷却及びクエンチングから成る群から選択する物理的アブリケーターを含めて利尿する請求項1-1項記載の組成物。

20. 利尿スルカダニオンの有アミオンとして、局所的に許容し得るアミオン種又はそれ以上を更に含有する請求項1-1項記載の組成物。

特表平11-502504

2.1. 皮膚刺激を平均少なくとも10%抑制し得る量で前記スズカチオンを含むする請求項1記載の組成物。

2.2. カリウムチャンネル阻害もしくは遮断用、カルシウムチャンネル遮断もしくは遮断用、ナトリウムチャンネル遮断用、ステロイド、非ステロイド抗炎症剤、アロマペラ、カチミール、ル・ドスマボロール、エフ・ニチグ脂出物、保水油出物、茶木精、ヒアルロン酸、アントイソ、精油、カフェイン及び他のキサンタン、せきにグリセリンを含む以下の被膜体から成る所から選択する少なくとも1種の第2の成分さらに有する請求項1または2記載の組成物。

2.3. 皮膚刺激の抑制は、既存のヒト皮膚細胞は皮膚刺激条件による皮膚刺激の低下である請求項2記載の組成物。

2.4. 皮膚刺激は、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、湿疹、異常、痒感、乾燥又は皮膚性疾患による刺激、闇の刺激、呼吸器系の刺激、見度感の刺激、生殖器系の刺激、粘膜の刺激、皮膚表皮の刺激、皮膚上皮の刺激、日光、物理的、風、低温、又は高圧高湿条件の上層又はそれ以上への環境的影響による刺激、若しくは刺激性化合物への暴露による刺激である請求項1記載の組成物。

2.5. 前記刺激性化合物への基質は、角栓剤、デオドラント、サンスクリーン、日焼け防止、防水、ニキスフリーラント、スキニーピール、皮膚細胞再生、香料、シェービングもしくは脱毛、ヘアケアもしくはヘアカラーメント、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、血清、マスク、医用化粧品、クリーム、ローション、マイスチャライサー、石鹼、洗剤、及び他の皮膚用生成物から成る所から選択する請求項1記載の組成物。

2.6. 前記刺激性化合物への基質は、最もこれ又は複数によるものであり、皮膚刺激は、シェービング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び物理的皮膚刺激から成る所から選択する請求項1記載の組成物。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.